

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
DANIELA HESPANHA MARINHO

COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO  
HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA

CURITIBA  
2019

DANIELA HESPANHA MARINHO

COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO  
HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Hemato-Oncologia e Genética Pediátrica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Carmem Maria Sales Bonfim.  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra Margaret Cristina da Silva Boguszewski.

CURITIBA

2019

M338 Marinho, Daniela Hespanha

Complicações tardias após transplante de célula-tronco hematopoéticas em pacientes pediátricos com leucemia aguda [recurso eletrônico] / Daniela Hespanha Marinho. – Curitiba, 2019.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carmem Maria Sales Bonfim

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margaret Cristina da Silva Boguszewski

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Leucemia. 3. Transplante – Complicações. I. Bonfim, Carmem Maria Sales. II. Boguszewski, Margaret Cristina da Silva. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título

NLMC: QU325

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado  
em Saúde da Criança e do Adolescente



## TERMO DE APROVAÇÃO

A Banca designada pelo Colegiado do Programa **APROVOU** a Tese de Doutorado de **DANIELA HESPAÑA MARINHO** com o Título: "COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA AGUDA". A doutoranda pode dar continuidade nos trâmites legais conforme o Regimento do Programa.

Curitiba, 29 de novembro de 2019.

Prof. Dra. Carmem Maria Sales Bonfim  
PPGSCA / UFPR – Orientadora

Prof. Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski  
PPGSCA / UFPR – Coorientadora

Prof. Dra. Liane Esteves Daudt  
UFRGS – Examinadora

Prof. Dra. Ana Paula Kuczynski  
PUC-PR – Examinadora

Prof. Dr. Geraldo Miranda Graça Filho  
PUC-PR – Examinador

Prof. Dra. Regina Paula Guimarães Vieira C. da Silva  
Coordenadora PPGSCA/UFPR – Suplente



## **AGRADECIMENTOS**

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pela oportunidade, e em especial a Prof<sup>a</sup>. Dra. Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva e a Prof<sup>a</sup>. Dra. Mônica Nunes Lima Cat por todo ensinamento e atenção.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Carmem Maria Sales Bonfim, agradeço do todo o coração por ter me aberto as portas do Serviço do Transplante de Medula Óssea e ter me proporcionado tantos conhecimentos e sempre procurando fazer o melhor para o paciente.

Aos meus pais, por todo carinho e empenho dedicados a minha criação e de minhas irmãs. Todos sempre estiveram ao meu lado e no meu coração.

Ao meu marido e minha filha por todo amor e paciência durante esse processo. Vocês são muitos especiais e tornaram minha vida completa e mais feliz.

A todos meus amigos, em especial a Suzana Boscardim Pereira, Fabiano Steil da Silva, Paulyne Stadler Venzon e Rebeca Gomes Toassa Mousquier, pelo incentivo, apoio e amizade verdadeira.

A toda equipe médica do Transplante de Medula Óssea Pediátrico, em especial Dr. Lisandro Lima Ribeiro e Dra. Samantha Nichelle.

Ao Dr. Luciano Souza, pelo apoio, conselhos e amizade.

Ao Serviço de Transplante de Medula Óssea do CHC-UFPR: médicos, enfermeiros, secretários, administradores, assistentes sociais, nutricionistas, psicólogos e terapeutas ocupacionais.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do CHC-UFPR, pela atenção e presteza na separação dos prontuários.

Aos pacientes e suas famílias, por toda atenção e confiança depositadas e por terem ajudado a me tornar uma médica e pessoa melhor.

A todos os outros que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

O número de sobreviventes ao longo prazo do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) aumentou rapidamente nos últimos anos, e com isso a atenção expandiu-se para as complicações tardias e qualidade de vida após este procedimento. O objetivo deste estudo foi analisar as complicações tardias, recaída, sobrevida, causas de morte e qualidade de vida de crianças que sobreviveram pelo menos dois anos depois do TCTH. Foram analisados 101 pacientes menores de 18 anos de idade com leucemia aguda do Complexo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná, que sobreviveram pelo menos dois anos depois do TCTH entre 1981 e 2015. Prontuários médicos e consulta atual foram utilizados para detectar a ocorrência de efeitos físicos tardios. Para avaliar a qualidade de vida utilizaram-se questionários conforme a idade atual do paciente. A mediana da idade no TCTH foi de 10,8 anos (1,4 - 17,9) e a mediana de acompanhamento foi de 5,9 anos (2,0 - 29,0). A incidência cumulativa de recaída aos cinco anos de transplante foi 27,5% (IC 95%, 18,6% a 36,4%). A incidência cumulativa de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica aos dois anos foi 21,8% (IC 95%, 13,7% a 29,8%). A sobrevida global aos cinco anos foi de 68,9% (IC 95%, 57,7% a 77,7%). Pacientes com alto risco para recaída na época do transplante e aqueles que recaíram após o transplante foram associados com risco aumentado para mortalidade. Das 30 mortes, recaída foi a principal causa. Dos 101 pacientes, 72 (71,3%) apresentaram efeitos tardios e aqueles que transplantaram há mais tempo apresentaram mais complicações. Pacientes que receberam regimes baseados em irradiação corporal total desenvolveram mais efeitos tardios ( $p = 0,01$ ) e mais complicações endocrinológicas ( $p = 0,02$ ). As complicações endócrinas foram as sequelas tardias mais comuns encontradas neste estudo. Para sobreviventes crianças, idade ao TCTH, idade na última visita, tempo do TCTH até a última visita, sexo, doador e DECH não influenciaram na qualidade de vida. Para sobreviventes adultos, idade a idade na última visita influenciou no impacto financeiro; sexo, doador e DECH não influenciaram na qualidade de vida. O presente estudo confirma a alta taxa de complicações tardias depois de TCTH pediátrico e reforça a importância de seguimentos ao longo prazo.

Palavras-chaves: Transplante de células-tronco hematopoéticas. Complicações. Leucemia aguda. Criança. Qualidade de vida.

## ABSTRACT

The number of long-term surviving hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients has increased steadily, and attention has now extended to the late complications and quality of life after this procedure. The objective of this study was to report late complications, relapsed, overall survival, causes of death and quality of life of children who survived at least two years after HSCT. We analysed outcomes of 101 patients younger than 18 years of age from Complexo Hospital de Clinicas - Universidade Federal do Paraná who survived at least two years after HSCT for acute leukemia between 1981 and 2015. Medical records and visits were used to detect the occurrence of physical late effects. Based on patient age, different questionnaires were used to assess quality of life. The median follow-up was 5.9 years (2.0 - 29.0); median age at follow-up was 17.5 years (2.98 - 39.0). Five-year cumulative incidence of relapse was 27.5% (95% CI, 18.6% to 36.4%). Two-year cumulative incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) was 21.8% (95% CI, 13.7% to 29.8%). Five-year overall survival was 68.9% (95% CI, 57.7% to 77.7%). Patients at high risk of relapse at the time of HSCT and those relapsed after transplantation were associated with increased risk of mortality. Of 30 deaths, relapse was the leading cause (80%). Of the 101 patients, 72 patients (71.3%) presented late effects and who transplanted more time ago had more complications. Patients who received TBI-based regimen developed more late effects ( $p = 0.01$ ) and more endocrinological complications ( $p = 0.02$ ). The adverse endocrine complications were the most common late sequelae found in this study. For child survivors, age at HSCT, age at last visit, time from HSCT to last visit, gender, donor and GVHD did not influence to quality of life. For adult survivors, age at last visit influenced to financial impact; gender, donor and GVHD did not influence to quality of life. The current study confirms the high burden of late complications after pediatric HSCT and underlines the importance of extended follow-up.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation. Complications. Acute leukemia. Children. Quality of life.

## **LISTA DE FLUXOGRAMAS**

FLUXOGRAMA 1 - TOTAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS TRANSPLANTADOS NO PERÍODO DE 1981 A 2015 E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM A SOBREVIVÊNCIA (< OU ≥ 2 ANOS) E O TIPO DE TRANSPLANTE REALIZADO .....	57
FLUXOGRAMA 2 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM DECH CRÔNICA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE NORTE AMERICANA .....	82
FLUXOGRAMA 3 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES AVALIADOS PARA A FUNÇÃO GONADAL .....	89

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - REGISTRO DO NÚMERO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA DO REDOME .....	30
GRÁFICO 2 - NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS COM LEUCEMIA AGUDA NO STMO-CHC-UFPR ENTRE 1981 E 2015 .....	55
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR REGIÃO DO PAÍS .....	70
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR DIAGNÓSTICO .....	71
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES QUANTO AO ESTADIO DA DOENÇA .....	71
GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR FASE DA DOENÇA ....	72
GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR ÉPOCA DO TRANSPLANTE .....	73
GRÁFICO 8 - SOBREVIVÊNCIA GLOBAL APÓS DOIS ANOS DE TRANSPLANTE NOS 101 PACIENTES TRANSPLANTADOS .....	75
GRÁFICO 9 - SOBREVIVÊNCIA GLOBAL APÓS DOIS ANOS DE TRANSPLANTE NOS 101 PACIENTES TRANSPLANTADOS EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO .....	77
GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES VIVOS APÓS 2 ANOS DE TRANSPLANTE DE ACORDO COM A IDADE NA DATA DO ÚLTIMO CONTATO .....	78
GRÁFICO 11 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE RECIDIVA DA DOENÇA .....	79
GRÁFICO 12 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE RECIDIVA DA DOENÇA CONFORME O DIAGNÓSTICO .....	80
GRÁFICO 13 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE RECIDIVA DA DOENÇA CONFORME A FASE DA DOENÇA .....	81

GRÁFICO 14 - ÓRGÃOS ENVOLVIDOS PELA DECH CRÔNICA NOS 22 PACIENTES.....	82
GRÁFICO 15 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE DECH CRÔNICA.....	83
GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-TCTH.....	85
GRÁFICO 17 - DISTRUIÇÃO NO NÚMERO DE COMPLICAÇÕES POR PACIENTE .....	85
GRÁFICO 18 - NÚMERO DE PACIENTES E CAUSAS DE ÓBITOS APÓS DOIS ANOS DE TCTH.....	108

## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DOS REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS .....	60
QUADRO 2 -- CARACTERÍSTICAS DOS REGIMES DE PROFILAXIA DA DECH ..	60
QUADRO 3 - REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS NO SEGUNDO E TERCEIRO TRANSPLANTE.....	61
QUADRO 4 – CRITÉRIO DO NCEP-ATP III PARA SÍNDROME METABÓLICA .....	64

## LISTA DETABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DO TRANSPLANTE NOS 101 PACIENTES.....	73
TABELA 2 - ANÁLISE UNIVARIADA DA SOBREVIDA GLOBAL .....	76
TABELA 3 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE TIVERAM IMPACTO NA SOBREVIDA .....	77
TABELA 4 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A INCIDÊNCIA DE RECIDIVA DA DOENÇA.....	79
TABELA 5 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A INCIDÊNCIA DE RECIDIVA DA DOENÇA.....	80
TABELA 6 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A INCIDÊNCIA DA DECH CRÔNICA.....	84
TABELA 7 - COMPLICAÇÕES PÓS-TCTH EM RELAÇÃO AO TEMPO .....	86
TABELA 8 - COMPARAÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES AVALIADOS PARA TIREÓIDE QUE APRESENTARAM E NÃO APRESENTARAM HIPOTIREOIDISMO.....	87
TABELA 9 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NO HIPOTIREOIDISMO.....	88
TABELA 10 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NA ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL DO SEXO FEMININO..	90
TABELA 11 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NA ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL DO SEXO MASCULINO .....	91
TABELA 12 - COMPARAÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES EM RELAÇÃO À BAIXA ESTATURA.....	92
TABELA 13 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA BAIXA ESTATURA.....	92



TABELA 14 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA BAIXA ESTATURA.....	93
TABELA 15 - COMPARAÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES EM RELAÇÃO ÀS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES.....	94
TABELA 16 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES.....	94
TABELA 17 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES .....	95
TABELA 18 - OUTRAS COMPLICAÇÕES TARDIAS PÓS-TCTH NOS PACIENTES.....	101
TABELA 19 - AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PRÉ E PÓS-TCTH.....	97
TABELA 20 - INFLUÊNCIA DA ICT NO IMC PÓS-TCTH .....	97
TABELA 21 - ESCORES DAS DIMENSÕES DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PELO QUESTIONÁRIO PEDsQL™ .....	98
TABELA 22 - IDADE NO TRANSPLANTE, IDADE ATUAL E TEMPO DE SEGUIMENTO NA INFLUÊNCIA DA QUALIDADE DE VIDA NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS .....	99
TABELA 23 - INFLUÊNCIA DO SEXO NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS .....	99
TABELA 24 - INFLUÊNCIA DO TIPO DE DOADOR NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	100
TABELA 25 - INFLUÊNCIA DA DECH CRÔNICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	100
TABELA 26 - ESCORES DAS DIMENSÕES DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ADULTOS PELO QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 .....	101

TABELA 27 - INFLUÊNCIA DA IDADE NO TCTH NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	102
TABELA 28 - INFLUÊNCIA DA IDADE ATUAL NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	103
TABELA 29 - INFLUÊNCIA DO TEMPO DE SEGUIMENTO NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	103
TABELA 30 - INFLUÊNCIA DO SEXO NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	104
TABELA 31 - INFLUÊNCIA DO TIPO DE DOADOR NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	105
TABELA 32 - INFLUÊNCIA DA DECH CRÔNICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	106
TABELA 33 - INFLUÊNCIA DO ESTÁGIO DE GRAVIDADE DA DECH CRÔNICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS .....	107
TABELA 34 - CAUSAS DE ÓBITO DE ACORDO COM O TEMPO DE SEGUIMENTO PÓS-TCTH.....	109

## LISTA DE SIGLAS

ASBMT	–	<i>American Society of Blood and Marrow Transplantation</i>
APBMT	–	<i>Asian-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group</i>
BMTSAN	–	<i>Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand</i>
BU	–	Bussulfano
CFA	–	Ciclofosfamida
CHC	–	Complexo Hospital de Clínicas
CIBMTR	–	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CMV	–	Citomegalovírus
COG	–	<i>Children's Oncology Group</i>
CSA	–	Ciclosporina
DECH	–	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DEXA	–	Absorciometria por Raio-X com Dupla Energia
DMO	–	Densidade Mineral Óssea
DP	–	Desvio-Padrão
EBMT	–	<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
EMBMT	–	<i>East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group</i>
EORTC QLQ-C30	–	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life</i>
EUA	–	Estados Unidos da América
FACT	–	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FSH	–	Hormônio Folículo-Estimulante
GAT	–	Globulina Anti-timocítica
GH	–	Hormônio do Crescimento
HAS	–	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	–	<i>High-Density-Lipoprotein</i>
HLA	–	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICT	–	Irradiação Corporal Total
IMC	–	Índice de Massa Corpórea
LH	–	Hormônio Luteinizante

LDL	–	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
LLA	–	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	–	Leucemia Mieloide Aguda
MTX	–	Metotrexato
NIH	–	<i>National Institute of Health</i>
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
PC	–	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCR-SSP	–	<i>Polymerase Chain Reaction–Sequence Specific Primers</i>
PEDsQL™	–	<i>Pediatric Quality of Life General Core Scales</i>
REDOME	–	Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea
RC	--	Remissão Clínica
SBTMO	–	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
STMO	–	Serviço de Transplante de Medula Óssea
STR	–	<i>Short Tandem Repeat</i>
TCLE	–	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	–	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
TSH	–	Hormônio Estimulante da Tireoide
UFPR	–	Universidade Federal do Paraná
VNTR	–	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

cGy	–	CentiGray
dL	–	Decilitro
Gy	–	Gray
U	–	Micro
Ug	–	Micrograma
Mg	–	Miligrama
mL	–	Mililitro
ng	–	Nanograma
UI	–	Unidade Internacional

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>23</b>
1.1 OBJETIVOS .....	26
1.1.1 Principal.....	26
1.1.2 Secundários .....	26
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>27</b>
2.1 LEUCEMIAS AGUDAS.....	27
2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS .....	28
2.3 RECAÍDA .....	31
2.4 COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS O TCTH.....	31
2.4.1 Complicações endocrinológicas .....	33
2.4.1.1 Anormalidades da tireoide.....	34
2.4.1.2 Déficit de crescimento .....	35
2.4.1.3 Anormalidades do desenvolvimento puberal e infertilidade.....	36
2.4.1.4 Diabetes .....	38
2.4.2. Complicações cardiovasculares .....	39
2.4.3 Complicações pulmonares .....	41
2.4.4 Complicações gastrointestinais .....	42
2.4.5 Complicações renais e gênito-urinárias.....	44
2.4.6 Complicações oculares .....	45
2.4.7 Complicações orais .....	45
2.4.8 Complicações neurológicas.....	46
2.4.9 Complicações ósseas.....	47
2.4.10 DECH crônica.....	49
2.4.11 Neoplasias malignas secundárias .....	50
2.5 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE .....	52

<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>54</b>
3.1 TIPO DE ESTUDO .....	54
3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO .....	54
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	54
3.4 POPULAÇÃO FONTE .....	55
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	55
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	56
3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO .....	56
3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM .....	57
3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	57
3.9.1 Análise de compatibilidade .....	58
3.9.2 Quimerismo .....	59
3.9.3 Regimes de condicionamento e profilaxia da DECH .....	59
3.9.4 DECH crônica .....	61
3.9.5 Hipotireoidismo .....	61
3.9.6 Função gonadal .....	61
3.9.7 Baixa estatura .....	62
3.9.8 Diabetes .....	63
3.9.9 Fatores de risco e complicações cardiovasculares .....	63
3.9.9.1 Hipertensão arterial .....	63
3.9.9.2 Dislipidemia .....	64
3.9.9.3 Síndrome metabólica .....	64
3.9.10 Avaliação da nutrição .....	64
3.9.11 Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde .....	65
3.9.12 Avaliação de sobrevida global e mortalidade .....	66
3.9.13 Outras definições .....	66

3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO .....	67
3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS .....	67
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	67
3.13 ÉTICA EM PESQUISA .....	68
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA .....	68
3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES .....	69
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>70</b>
4.1 ANÁLISE DO QUIMERISMO PÓS-TCTH .....	74
4.2 SOBREVIDA GLOBAL .....	74
4.3 RECAÍDA .....	78
4.4 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO .....	81
4.5 COMPLICAÇÕES PÓS-TCTH .....	83
4.5.1 Complicações endocrinológicas .....	86
4.5.1.1 Tireoide .....	87
4.5.1.2 Gônadas .....	88
4.5.1.2.1 Descrição da função gonadal pós-TCTH no sexo feminino .....	89
4.5.1.2.2 Descrição da função gonadal pós-TCTH no sexo masculino .....	90
4.5.1.3 Baixa estatura .....	91
4.5.2 Complicações cardiovasculares .....	93
4.5.3 Outras complicações tardias .....	95
4.6 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL .....	97
4.7 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE .....	98
4.7.1 Qualidade de vida nos pacientes pediátricos .....	98
4.7.2 Qualidade de vida nos pacientes adultos .....	101
4.8 CAUSAS DE MORTE .....	108



<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>110</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>121</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>123</b>
<b>APÊNDICE 1- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>142</b>
<b>APÊNDICE 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>145</b>
<b>APÊNDICE 3- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA EM CRIANÇAS (0 A 17 ANOS) .....</b>	<b>148</b>
<b>APÊNDICE 4- TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>151</b>
<b>APÊNDICE 5- SOBREVIDA GLOBAL DE TODOS OS PACIENTES MENORES DE 18 ANOS SUBMETIDOS AO TCTH POR LEUCEMIA AGUDA ENTRE DEZEMBRO DE 1981 E DEZEMBRO DE 2015 QUE SOBREVIVERAM MAIS DE 2 ANOS.....</b>	<b>153</b>
<b>APÊNDICE 6- FOLDERS DE INFORMAÇÕES AOS PACIENTES E FAMILIARES .....</b>	<b>154</b>
<b>APÊNDICE 7- LISTA DE POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE E EXAMES DE ROTINA .....</b>	<b>155</b>
<b>ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO PEDsQL™ VERSÃO 4.0 BRASIL PARA CRIANÇAS DE 5 A 7 ANOS .....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO PEDsQL™ VERSÃO 4.0 BRASIL PARA CRIANÇAS DE 8 A 12 ANOS .....</b>	<b>160</b>
<b>ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PEDsQL™ VERSÃO 4.0 BRASIL PARA CRIANÇAS DE 13 A 18 ANOS .....</b>	<b>162</b>
<b>ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 VERSÃO 3.0 BRASIL .....</b>	<b>164</b>
<b>ANEXO 5 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.....</b>	<b>166</b>
<b>PRODUÇÃO ACADÊMICA .....</b>	<b>170</b>

**ARTIGO DE REVISÃO SUBMETIDO EM 24/09/19 À REVISTA DE ATENÇÃO À  
SAÚDE .....170**

**ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW  
TRANSPLANTATION NO DIA 16/10/19 .....186**

## 1 INTRODUÇÃO

A leucemia aguda é a neoplasia maligna mais comum da infância, correspondendo a 30-40% dos casos de câncer em pacientes menores de 15 anos. A leucemia linfóide aguda (LLA) é a mais frequente, sendo responsável por 75%-80% dos casos, já a leucemia mieloide aguda (LMA) ocorre em 15-20% dos casos (HOFFMAN et al., 2005; PIZZO; POPLACK, 2006; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; SETH; SINGH, 2015).

Os avanços nos esquemas do tratamento quimioterápico e nas medidas de suporte aumentaram drasticamente a sobrevida das crianças e adolescentes com leucemia aguda, porém 20-30% dos pacientes apresenta recaída. Nos casos de doença agressiva ou de recaída, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a principal alternativa curativa para estes pacientes. Entre as doenças malignas no grupo pediátrico, a leucemia aguda é a principal indicação de TCTH (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; THOMAS; BLUME; FORMAN, 2004; PIZZO; POPLACK, 2006; TOMBLYN et al., 2009; BAKER et al., 2010; BRESTERS et al., 2016).

Em poucas décadas, muitas mudanças melhoraram os resultados do TCTH alogênico resultando em uma redução da mortalidade relacionada ao transplante e aumentando o número de sobreviventes ao longo prazo (KUROSAWA et al., 2013; CLAVERT et al., 2017). A avaliação da saúde dos sobreviventes pediátricos TCTH ao longo prazo deve considerar as exposições no pré-transplante (quimioterapia e irradiação crânio-espinhal) e aquelas relacionadas ao transplante (BHATIA, 2003; ARMENIAN et al., 2011; LANDIER; ARMENIAN; BHATIA, 2015; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

A taxa de mortalidade após o transplante permanece maior que na população geral por pelo menos até 10 anos depois do transplante, e isso se deve às complicações tardias e seus efeitos ao longo prazo, que ocorrem devido ao tratamento anterior ao transplante e do transplante, como o regime de condicionamento (incluindo a irradiação corporal total) e a DECH crônica (FERRY et al., 2007; NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; GASSAS et al., 2015; CLAVERT et al., 2017).

A maioria dos óbitos após o transplante ocorre dentro dos dois primeiros anos como resultado de recaída, DECH aguda ou crônica, infecção ou outras

toxicidades agudas; óbito após os dois anos de transplante é incomum (WINGARD et al., 2011). As causas tardias de morte incluem: recorrência da doença, DECH crônica, infecções, falência de órgão e neoplasias secundárias (MARTIN et al., 2010; MAJHAIL; RIZZO, 2013; INAMOTO; LEE, 2017; MAJHAIL, 2017).

As complicações tardias, particularmente em pacientes que receberam transplante na infância, são uma das maiores preocupações desde que a sobrevida aumentou nos últimos anos, sendo que a irradiação corporal total (ICT) e o bussulfano (BU) são fatores de risco bem conhecidos (FERRY et al., 2007; LEVY et al., 2013; JACOBSON, 2015; WILHELMSSON et al., 2015; LAWITSCHKA; PETERS, 2018). Além disso, sabe-se que o número de complicações aumenta com a idade e o tempo pós-transplante (FERRY et al., 2007; SUN et al., 2013; CHOW et al., 2016).

A incidência de doenças crônicas nos sobreviventes após os dois anos de transplante é de 59% em 10 anos, e de 74% naqueles que sobrevivem mais de 10 anos. Condições difíceis de vida (afetando a qualidade) ou morte devido a doenças crônicas alcança uma incidência cumulativa em 10 anos de 35% (BHATIA et al., 2011; SUN et al., 2013; REINFJELL; TREMOLADA; ZELTZER, 2017; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

A DECH crônica permanece como uma das principais complicações tardias depois do TCTH e representa a maior causa de mortalidade não associada à recaída e morbidade em sobreviventes de longo tempo, além de diminuir a qualidade de vida destes (ZECCA et al., 2002; DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; VIGORITO et al., 2011; ARAI et al., 2015; CLAVERT et al., 2017; LEE, 2017; SHAPIRO; KAPADIA, 2018). Sabe-se também, que a DECH crônica está relacionada ao efeito do enxerto contra leucemia, o que reduz substancialmente o risco de recaída pós-transplante (ZECCA et al., 2002; JERNBERG et al., 2003; TOMBLYN et al., 2009; ARAI et al., 2015; CUTLER; KORETH; RITZ, 2017; SHAPIRO; KAPADIA, 2018).

As complicações endócrinas estão entre as mais prevalentes, e incluem: déficit de crescimento, hipotireoidismo, desenvolvimento anormal da puberdade, infertilidade e diabetes (LEVY et al., 2013; ALLEWELT et al., 2016; CHOW et al., 2016; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

Além disso, podem ocorrer: complicações pulmonares (defeitos restritivos ou obstrutivos de ventilação, síndrome da bronquiólite obliterante), complicações

oculares (principalmente catarata), complicações cardiovasculares (doença arterial coronariana, doença valvar, infarto do miocárdio, infarto cerebral, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e dislipidemia), complicações osteo-articulares (necrose avascular, osteoporose/ osteopenia), complicações renais (lesão tubular ou glomerular crônica), complicações gastrointestinais (principalmente doenças hepáticas, incluindo hepatites B e C), complicações auditivas (perda auditiva), complicações dentais (hipodontia, microdontia e malformações), alterações neurológicas (disfunções cognitivas, convulsões e leucoencefalopatia) e doenças malignas secundárias (PERKINS et al., 2007; BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012; LEVY et al., 2013; WILHELMSSON et al., 2015; ALLEWELT, et al., 2016; CHOW et al., 2016; VROOMAN et al., 2017).

É importante ressaltar que o Serviço de Transplante de Medula Óssea do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (STMO-CHC-UFPR) foi o primeiro serviço de transplante de medula óssea do Brasil e da América Latina e realizou o primeiro transplante em 1979, completando neste ano de 2019, 40 anos de funcionamento (VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2010; ECKRICH; PASQUINI, 2012). Por isso, o serviço possui um grande número de pacientes transplantados sendo possível realizar diversos trabalhos nesta área.

Com o aumento do número de TCTH realizados no Brasil e na América Latina, e com o aumento da sobrevida destes pacientes, é necessário um estudo que aponte as complicações tardias e a qualidade de vida dos pacientes pediátricos submetidos ao transplante por leucemia aguda. É importante salientar que não existe estudo publicado sobre este tema na América Latina, sendo assim considera-se a relevância do presente estudo que visa o conhecimento dessa população para o desenvolvimento e implantação de medidas baseadas na realidade local. E dessa forma poderá contribuir para a diminuição das complicações tardias do TCTH e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Principal

Analisar as complicações tardias após dois anos de transplante de células-tronco hematopoéticas realizados em pacientes pediátricos com leucemia aguda e o seu impacto na sobrevida.

### 1.1.2 Secundários

- a) Avaliar a sobrevida e os fatores que podem influenciá-la
- b) Identificar o perfil da DECH crônica e o seu impacto na sobrevida
- c) Mostrar a prevalência de recaída e de outras neoplasias secundárias
- d) Avaliar o impacto das complicações tardias na qualidade de vida.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 LEUCEMIAS AGUDAS

As leucemias agudas são a neoplasia mais comum da infância, correspondendo a 30-40% dos casos de câncer na faixa etária pediátrica. A doença decorre da proliferação e acúmulo de células imaturas e anormais na medula óssea, levando à supressão da função hematopoética normal (PIZZO; POPLACK, 2006; SETH; SINGH, 2015).

As manifestações clínicas das leucemias agudas podem ser explicadas pela fisiopatologia da doença, já que elas decorrem da inibição da hematopoese pelas células leucêmicas (levando a anemia, trombocitopenia e diminuição da imunidade) e dos efeitos da infiltração leucêmica nos diversos órgãos e sistemas (tal como baço e fígado) (BHATIA; ROBINSON, 2003; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; SETH; SINGH, 2015).

A LLA representa aproximadamente 75-80% dos casos de leucemias agudas em crianças e a LMA cerca de 15-20%. A incidência de LLA varia com a idade com um pico de incidência entre as idades de dois a quatro anos. A incidência de LMA é relativamente constante até 10 anos de idade quando, então, começa a haver um ligeiro aumento; além disso, apresenta um pequeno pico no primeiro ano de vida (HOFFMAN et al., 2005; PIZZO; POPLACK, 2006; PUI; ROBISON; LOOK, 2008; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Nos casos de doença agressiva ou de recaída, o TCTH é a principal alternativa curativa para estes pacientes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; THOMAS; BLUME; FORMAN, 2004; PIZZO; POPLACK, 2006). As principais indicações de TCTH são: LLA em primeira remissão com fatores de mau prognóstico (falha de resposta à terapia de indução e alterações citogenéticas de mau prognóstico ou complexas) ou em remissões subsequentes e LMA em primeira remissão com fatores de mau prognóstico, em remissões seguintes ou em recaída (THOMAS; BLUME; FORMAN, 2004; BAKER et al., 2010; MCFARREN; PULSIPHER, 2018).

O TCTH alogênico é efetivo para as doenças malignas através de dois mecanismos principais: redução do volume de doença pelo regime de condicionamento e eliminação da doença residual mínima pelo efeito do enxerto

contra leucemia (HOFFMAN et al., 2005; SCHOLL et al., 2005; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

## 2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

O TCTH consiste na coleta de células-tronco hematopoéticas de um doador, preferencialmente HLA (*Human leukocyte antigen*) compatível, com o objetivo de enxertar estas células em um receptor para corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea, restaurando ou substituindo o tecido doente por um sadio (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

Em 1968, Gatti e colaboradores relataram o primeiro transplante de medula óssea alogênico bem-sucedido em uma criança com imunodeficiência combinada grave usando um doador HLA idêntico aparentado. Outros estudos relataram pouco tempo depois, dois transplantes de sucesso com doador HLA idêntico aparentado em dois pacientes com imunodeficiência primária. Esses três pacientes sobreviveram por longo tempo depois do transplante (BROWN, 2018).

Na América Latina, o primeiro TCTH foi realizado na Colômbia em 1976, em uma paciente com anemia aplástica/ hemoglobinúria paroxística noturna cuja doadora de medula óssea foi sua irmã gêmea, com sucesso (RESTREPO, 1985).

No Brasil, o primeiro transplante de medula óssea foi realizado em outubro de 1979 no STMO-CHC-UFPR, mas infelizmente não houve tempo para documentar pega, pois o paciente faleceu poucos dias após o transplante, decorrente de hemorragia cerebral (VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2010).

Em 04/07/1981, realizou-se o segundo transplante em Curitiba, para um paciente de 24 anos com anemia aplástica, tornando-se o primeiro transplante de medula óssea com sucesso no Brasil. No ano de 1993, no STMO-CHC-UFPR foi realizado o primeiro transplante aparentado de células de cordão umbilical da América Latina e, em 1995 o primeiro TCTH não aparentado da América Latina (VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2010).

As células-tronco podem ser retiradas da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical, de doador aparentado ou não aparentado. Para existir pega do enxerto com sucesso, estas células devem proliferar no receptor permanentemente e é preciso que o sistema imunológico do receptor tolere as células do doador, para não haver rejeição do enxerto e também que o sistema



imunológico do doador tolere os tecidos do receptor a fim de evitar o desenvolvimento de DECH grave e fatal (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O TCTH ganhou espaço no tratamento das leucemias devido ao conceito de que altas doses de quimioterapia poderiam ser administradas sem a consequência letal da mielotoxicidade. Entretanto com o entendimento da reatividade do sistema imune do doador contra o receptor, conhecido como efeito do enxerto contra a leucemia, foi possível associar fatores imunes ao potencial curativo do TCTH (SCHOLL et al., 2005; FRY; WILLASCH; BADER, 2010; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

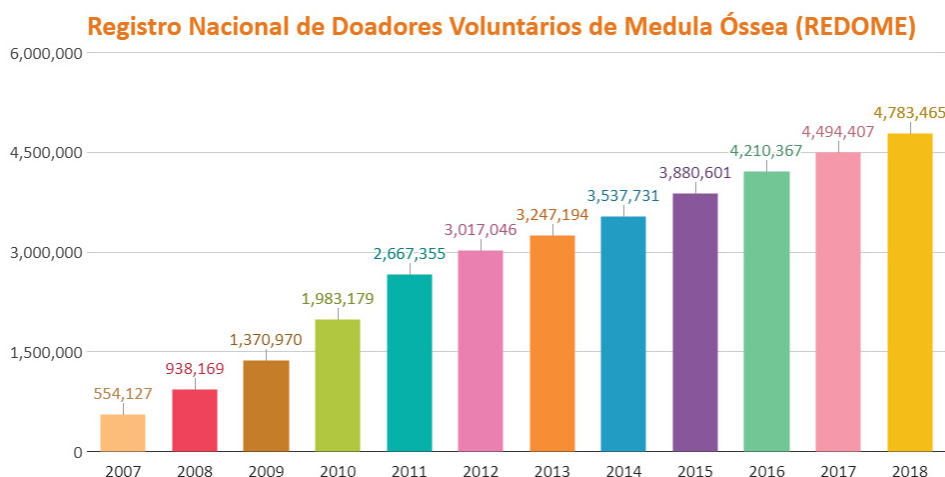
Para garantir a eficiência do procedimento, são realizadas etapas importantes. Inicia-se pela escolha de um doador, preferencialmente um irmão compatível. Não havendo possibilidade de se encontrar um doador aparentado, totalmente compatível, parte-se para a busca de um doador alternativo (não aparentado ou aparentado com alguma incompatibilidade no HLA). A segunda etapa é a escolha de um regime adequado de condicionamento, composto por quimioterápicos e/ou imunossupressores. Esta escolha é baseada na doença de base do receptor e no *status* da doença e no tipo de doador a ser utilizado, com o objetivo de reduzir ou erradicar uma doença maligna existente e induzir a imunossupressão no receptor para que este aceite o enxerto. A terceira etapa é a escolha da medicação imunossupressora profilática para a DECH, também levando em consideração a doença do receptor, o tipo de doador e células-tronco a serem utilizadas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004; THOMAS; BLUME; FORMAN, 2004; KITKO; GATWOOD; CONNELLY, 2018).

A resposta imune contra os antígenos de tecidos ou órgãos transplantados é dirigida contra as moléculas do HLA, por isso, a compatibilidade HLA entre doador e receptor está associada a melhor sobrevida do enxerto, menores complicações após o transplante e mortalidade (FLOMENBERG et al., 2004; PEREZ, 2011; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). Estudos mostram que incompatibilidade HLA resulta em maior incidência de falha pega do enxerto, DECH e diminuição da sobrevida global e sobrevida livre de doença (DEHN et al., 2008).

Com o surgimento do Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), que é atualmente o terceiro maior Registro de Doadores de Medula Óssea do mundo com mais de quatro milhões de doadores voluntários, aumentou-se consideravelmente as chances de um brasileiro encontrar um doador,

visto que na população brasileira observa-se uma grande diversidade genética. Quando não é encontrado um doador no REDOME, procura-se nos registros internacionais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; GALE et al., 2016; TORRES et al., 2017). O Gráfico 1 demonstra o número de doadores voluntários de medula óssea cadastrados no REDOME em janeiro de 2019.

GRÁFICO 1 - REGISTRO DO NÚMERO DE DOADORES VOLUNTÁRIOS DE MEDULA ÓSSEA DO REDOME



FONTE: REDOME (2019)

A intensidade do regime de condicionamento pode variar substancialmente, dependendo do diagnóstico e *status* de remissão, e também da idade do paciente e da presença de comorbidades e da avaliação do doador. Os regimes mieloablativos são os mais utilizados nos TCTH alogênicos, pois controlam a leucemia pela combinação de intensa terapia preparativa com o benefício do efeito do enxerto contra a leucemia, porém são uma das principais causas das complicações a curto e longo prazo, tal como a alteração do crescimento e desenvolvimento nas crianças. Os regimes mieloablativos consistem em agentes alquilantes (únicos ou associados) com ou sem ICT sendo que a maioria dos regimes combina a ICT com outros agentes quimioterápicos. A ICT geralmente é usada na dose de 1200 a 1440 centiGray (cGy), usualmente na forma fracionada. Os agentes quimioterápicos mais comumente utilizados são a ciclofosfamida (CFA), inicialmente na dose de 200 mg/kg e após reduzida para 120 mg/kg e BU na dose de 16 mg/kg. Outros agentes são melfalano, etoposide, tiotepa e citarabina (BACIGALUPO et al., 2009; BITAN et al., 2014; GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014; KATO et al., 2015; KITKO; GATWOOD; CONNELLY, 2018).

Os regimes de condicionamento de intensidade reduzida foram introduzidos para as crianças que têm morbidade pré-transplante ou são incapazes de tolerar o regime mieloablativo, pois diminui a toxicidade tardia do transplante e a taxa de mortalidade. No regime de intensidade reduzida as doses dos agentes alquilantes ou da ICT é reduzida em pelo menos 30%, sendo que a maioria dos regimes combina a fludarabina com agentes alquilantes como melfalano, tiotepa e BU em doses reduzidas ou fludarabina com dose reduzida de ICT; isso demonstra a dificuldade em se definir um regime de intensidade reduzida (BACIGALUPO et al., 2009; GIRALT et al., 2009; BITAN et al., 2014; GYURKOCZA; SANDMAIER, 2014; KATO et al., 2015).

## 2.3 RECAÍDA

A maior causa de falha depois do TCTH em crianças com leucemia é a recaída da doença. Assim, a recaída é uma grande preocupação e sua incidência está diretamente relacionada ao estágio da doença no momento do TCTH, sendo mais frequente nos estádios mais avançados. A presença da DECH aguda ou crônica pode estar associada ao efeito do enxerto contra a leucemia ocasionando um efeito protetor contra a recaída da doença básica (JERNBERG et al., 2003; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; AFRAM et al., 2018). Ainda vale lembrar que a recaída é a principal causa de óbito para as doenças malignas nos primeiros 5 anos após o transplante (MAJHAIL; RIZZO, 2013).

## 2.4 COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS O TCTH

O TCTH é uma terapia efetiva para uma variedade de doenças hematológicas malignas e benignas (WINGARD et al., 2011; KÜNKELE et al., 2013; BATTIWALLA et al., 2017). Ao final de 2012, alcançou-se a marca de quase um milhão de TCTH realizados no mundo, em 75 países (GRATWOHL et al., 2015). O número de TCTH continua a crescer, com mais de 65.000 transplantes realizados no mundo a cada ano (BATTIWALLA et al., 2017). A probabilidade de sobrevida ao longo prazo para receptores de TCTH continua a melhorar com os avanços das técnicas do transplante e dos cuidados de suporte, e espera-se nos EUA mais de

500.000 sobreviventes do TCTH em 2030 (BATTIWALLA et al., 2017; MAJHAIL, 2017).

Pacientes que estão livres de doença por dois anos ou cinco anos depois do TCTH apresentam uma taxa de sobrevida em 10 anos superior a 80%, porém muitos estudos mostram que estes sobreviventes sofrem de significantes efeitos tardios que afetam a morbidade, mortalidade, qualificação no trabalho e qualidade de vida (MAJHAIL; RIZZO, 2013; INAMOTO; LEE, 2017; CHOW et al., 2017; MAJHAIL, 2017).

Os sobreviventes do transplante apresentam risco de complicações tardias, com mais de 90% apresentando pelo menos uma complicação e mais de 70% pelo menos três condições crônicas, sendo que estas podem demorar meses a anos para aparecer. Os fatores de risco relacionados ao transplante são: tratamento realizado antes do transplante, pacientes condicionados com ICT, altas doses de drogas quimioterápicas, desenvolvimento de sérias complicações depois do TCTH, medicamentos potencialmente tóxicos para os cuidados de suporte e DECH (BHATIA, 2003; BHATIA et al., 2011; REINFJELL; TREMOLADA; ZELTZER, 2017; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

Comparando crianças transplantadas com as que foram tratadas apenas com quimioterapia, as que receberam transplante têm apresentado aumento substancial de sérias condições crônicas de saúde podendo envolver mais de um órgão e afetando a qualidade de vida global (BRESTERS et al., 2010; ARMENIAN et al., 2011; LEVY et al., 2013; BRESTERS et al., 2016; CHOW et al., 2016; CHOW et al., 2017; EISSA et al., 2017; REINFJELL; TREMOLADA; ZELTZER, 2017; LAWITSCHKA; PETERS, 2018). Além disso, os pacientes transplantados também apresentam risco aumentado de complicações tardias comparado com a população em geral (CHOW et al., 2017).

Reconhecendo a necessidade de um guia sobre um apropriado e sistematizado seguimento de longo prazo para os sobreviventes do TCTH, o *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR), o *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) e a *American Society of Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) reuniram um grupo de pessoas experientes em 2006 e publicaram um consenso de recomendações de práticas para diagnóstico e prevenção das complicações pós-transplante. Em 2011, para melhorar este consenso de 2006, o grupo anterior incluiu participantes da *Asian-Pacific Blood and*

*Marrow Transplantation Group* (APBMT), do *Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand* (BMTSANZ), do *East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group* (EMBT) e da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO). O consenso focou nos riscos enfrentados por crianças e adultos que sobreviveram seis meses ou mais após o transplante (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012).

O *Children's Oncology Group* (COG) também publicou uma série de recomendações (consenso de seguimento de longo prazo para sobreviventes de câncer na infância, adolescência e adultos jovens) que são baseadas em estudos de crianças sobreviventes de câncer em geral e não exclusivamente de sobreviventes de TCTH, mas que dá ênfase às exposições antes do transplante, sendo importante para esses pacientes que serão submetidos ao transplante (PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016).

Vários estudos recentes trazem informações sobre as complicações tardias do TCTH e qualidade de vida dos sobreviventes, sendo que alguns estudos relatam complicações tardias em várias doenças ao mesmo tempo em adultos e crianças, outros estudos relatam as complicações nas leucemias agudas em adultos e crianças, sendo poucos os estudos somente de complicações tardias do transplante em pacientes pediátricos com leucemias agudas (NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; PARSONS et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016; CLAVERT et al., 2017; ATILLA et al., 2017; INAMOTO; LEE, 2013; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

As complicações tardias podem ser divididas em complicações endocrinológicas, cardiovasculares, pulmonares, oculares, osteoarticulares, renais, neurológicas, gastrointestinais, auditivas, orais e doenças malignas secundárias. Muitas destas complicações estão relacionadas à reconstituição imunológica e à presença ou não da DECH (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; NIEDER et al., 2011; CHOW et al., 2016; ATILLA et al., 2017; MAJHAIL, 2017).

#### 2.4.1 Complicações endocrinológicas

As complicações endocrinológicas estão entre as mais prevalentes em crianças que sobrevivem ao TCTH. Os fatores de risco dependem de uma variedade de fatores, incluindo, doença de base, terapia prévia ao transplante, idade ao

transplante, regime de condicionamento utilizado (principalmente ICT), sexo do paciente e tratamento pós-transplante. As complicações tardias mais encontradas são as alterações de tireoide, déficit de crescimento, anormalidades no desenvolvimento puberal, infertilidade e diabetes (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; DVORAK et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016; ATILLA et al., 2017; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

#### 2.4.1.1 Anormalidades da tireoide

A alteração da tireoide é comum no pós-transplante e afeta até 50% dos sobreviventes, e pode ocorrer: hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico ou compensado, hipertireoidismo (raro) e carcinoma secundário de tireoide (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; DVORAK et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016; ATILLA et al., 2017). O uso de ICT foi inicialmente implicado como causa primária da alteração da tireoide, mas estudos recentes também incluem os regimes somente com quimioterápicos (particularmente o uso de BU) e idade abaixo de 10 anos no TCTH. Além disso, meninas apresentam maior risco de doenças da tireoide que os meninos (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; CHOW et al., 2016; ATILLA et al., 2017; INAMOTO; LEE, 2017).

O hipotireoidismo após o transplante geralmente ocorre da alteração da glândula tireoide, sendo raro o hipotireoidismo decorrente de alteração da hipófise (associado a diminuição da velocidade de crescimento). Uma única dose de ICT é associada com uma incidência de 50% de hipotireoidismo, enquanto que a dose fracionada de ICT com 15%. A incidência relatada depois de condicionamento com BU e CFA é de 11%. A mediana do tempo de aparecimento do hipotireoidismo é aproximadamente 4 anos depois do transplante, sendo que ocorre em 30% dos pacientes com 25 anos de transplante. O tratamento com levotiroxina está indicado em todos os casos de hipotireoidismo franco (SOCIÉ et al., 2003; MAJHAIL et al., 2012; INAMOTO; LEE, 2017).

O hipotireoidismo subclínico, compensado, ocorre em 7-15% dos pacientes no primeiro ano após o transplante e ocorre quando o nível do hormônio estimulante da tireoide (TSH) encontra-se elevado e o nível de T4 livre está normal. Não está claro se estes pacientes devem ser tratados com levotiroxina, pois a maioria dos

casos é leve, compensado e pode se resolver espontaneamente (SOCIÉ et al., 2003; MAJHAIL et al., 2012).

Doença maligna da tireoide ocorre entre 1,5 e 6,0 anos depois de irradiação de acordo com alguns estudos, porém outros sugerem um período de latência de até 40 anos, com um pico entre 15 e 25 anos depois da irradiação (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008).

Testes de função tireoidiana (TSH e T4 livre) devem ser realizados anualmente (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017; INAMOTO; LEE, 2017) e ultrassom da tireoide deve ser realizado conforme indicação clínica de todos os pacientes após o transplante (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016).

#### 2.4.1.2 Déficit de crescimento

O crescimento é regulado por fenômenos que resultam da interação de fatores genéticos, nutricionais, metabólicos, psicológicos e hormonais (função tireoidiana e produção de hormônios sexuais durante a puberdade) (SOCIÉ et al., 2003; DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; SANDERS, 2008; DVORAK et al., 2011). O déficit de crescimento depois do TCTH pode ser devido a vários fatores, incluindo DECH crônica, uso de corticosteroides, estado nutricional ruim e deficiência do hormônio de crescimento (GH) (MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016).

A deficiência de GH pode ocorrer depois de única fração de ICT de 10 Gray (Gy) ou ICT fracionada de 12 Gy e é mais comum entre os pacientes expostos à irradiação craniana adicional (especialmente se  $\geq 18$  Gy) (SOCIÉ et al., 2003; SANDERS, 2008; BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012; LANDIER; ARMENIAN; BHATIA, 2015; CHOW et al., 2016; JACKSON et al., 2018). Crianças mais novas (menores de 10 anos de idade ao transplante) apresentam risco maior para déficit de crescimento e significativa redução da altura final na idade adulta (SOCIÉ et al., 2003; SANDERS, 2008; DVORAK et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016). Regimes de condicionamento com CFA ou BU + CFA, em geral, apresentam taxas de crescimento dentro do normal (SOCIÉ et al., 2003;



COHEN et al., 2008; DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; DVORAK et al., 2011).

As crianças submetidas ao TCTH devem ter sua velocidade de crescimento monitorada anualmente, e se não tiverem um crescimento adequado devem ser acompanhadas em conjunto com o endocrinologista pediátrico para serem avaliados seus níveis hormonais. Os benefícios da suplementação do hormônio de crescimento não estão muito claros. Contudo, em crianças com deficiência de GH, a suplementação é geralmente prescrita (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016). A maioria dos estudos não relata aumento da incidência de neoplasia secundária após o uso de GH (MAJHAIL et al., 2012; RUTTER; ROSE, 2007; SANDERS, 2008) e sua resposta é melhor quando utilizado em crianças menores de 10 anos de idade e em meninas (COHEN et al., 2008; DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; SANDERS, 2008; DVORAK et al., 2011).

#### 2.4.1.3 Anormalidades do desenvolvimento puberal e infertilidade

A puberdade é o período de transição de indivíduos imaturos sexualmente para indivíduos maduros sexualmente. Este período é acompanhado de mudanças substanciais nas gônadas e atividade do GH, desenvolvimento dos caracteres secundários e aumento da velocidade de crescimento (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008). O tempo de início da puberdade em meninas é normalmente de 8 a 13 anos de idade e se manifesta pelo aparecimento do botão mamário, enquanto em meninos a puberdade inicia com 9 a 14 anos de idade com o aumento do volume testicular (> 4 ml) (COHEN et al., 2008).

O desenvolvimento puberal normal é resultado da interação de vários fatores, como a produção do hormônio gonadotrofina liberado pelo hipotálamo, a produção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise e a produção dos hormônios sexuais pelas gônadas e o seu efeito no órgão alvo (COHEN et al., 2008; BAKER; BRESTER; SANDE, 2010).

A disfunção gonadal é altamente prevalente em pacientes que receberam TCTH, com taxas de 92% para homens e 99% para mulheres. O grau de disfunção depende da idade no transplante, sexo (maior na mulher), terapia pré-transplante e regime de condicionamento (associada com ICT e o uso de BU) (SOCIÉ et al., 2003; COHEN et al., 2008; MAJHAIL et al., 2012).



Em meninos, as células de Sertoli (epitélio germinativo testicular) onde a espermatogênese ocorre são mais vulneráveis a irradiação e quimioterapia que as células de Leydig, que são responsáveis pela secreção de testosterona. Portanto, os níveis de testosterona são geralmente normais mesmo quando a espermatogênese está reduzida ou ausente. Desta maneira, alguns pacientes podem apresentar níveis elevados de FSH e LH caracterizando um hipogonadismo hipergonadotrófico mesmo com níveis normais de testosterona. Por isso, podem apresentar azoospermia ou oligospermia apesar dos níveis adequados de testosterona (SOCIÉ et al., 2003; COHEN et al., 2008; BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010). Muitos meninos (48-85%) submetidos ao TCTH experimentarão falência testicular (hipogonadismo hipergonadotrófico) com azoospermia (DVORAK et al., 2011). Alguns estudos sugerem em aproximadamente 53% dos pré-púberes expostos ao transplante apresentam atraso na puberdade ou desenvolvimento incompleto da puberdade (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; DVORAK et al., 2011; KENNEY et al., 2012), enquanto outros sugerem que os pré-púberes apresentam puberdade normal (COHEN et al., 2008; MAJHAIL et al., 2012).

O ovário é particularmente sensível aos efeitos adversos do tratamento de câncer devido ao número finito de células germinativas presentes desde o período pós-natal. O tempo de vida reprodutiva é determinado pelos folículos, e o tratamento do câncer causa uma depleção acelerada dos folículos e início precoce da menopausa (antes dos 40 anos) (DVORAK et al., 2011). A falência ovariana depois do TCTH tem sido observada em 65-84% das receptoras pediátricas. A identificação da falência ovariana é importante porque enfatiza a necessidade de reposição hormonal com o intuito de melhorar a saúde cardiovascular e óssea. A exposição à ICT, BU e CFA (em altas doses, como nos regimes mieloablativos) está associada com a falência gonadal, enquanto que idade mais nova (pré-púbere) ao transplante está associada à preservação da função menstrual (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; DVORAK et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; METZGER et al., 2013). Meninas pré-púberes podem entrar e progredir pela puberdade normalmente, enquanto que as pós-púberes frequentemente experimentam amenorreia com pouca recuperação da função ovariana com o tempo (SOCIÉ et al., 2003; BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012).

A avaliação gonadal de meninos e meninas pré-púberes deve iniciar em 6 a 12 meses depois do transplante através de avaliação clínica (Escore de

Desenvolvimento de Tanner) e endocrinológica (FSH, LH, estradiol ou testosterona). A avaliação de todas as meninas e meninos pós-púberes que foram submetidos ao transplante deve ser realizada anualmente com a avaliação do desenvolvimento da puberdade, da função sexual e reprodutiva. Quando observado qualquer alteração estes pacientes devem ser tratados em conjunto com os especialistas (endocrinologista, ginecologista ou urologista) (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016).

Infertilidade é frequentemente relatada nos pacientes que receberam TCTH, principalmente mulheres. A incidência de gravidez é baixa (menor que 15%) para pacientes transplantados devido ao tratamento pré-transplante e este risco aumenta com a quimioterapia mieloablativa com ou sem uso de ICT que é realizada como preparação para o TCTH (SOCIÉ et al., 2003; HAMMOND; ABRAMS; SYRJALA, 2007; LOREN et al., 2011). Em mulheres transplantadas que foram expostas a ICT em alta dose há risco aumentado de parto prematuro e de recém-nascido de baixo peso, além disso, ocorre mais parto cesárea nessas pacientes (BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; DVORAK et al., 2011; LOREN et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012). Atualmente existem opções para preservar a fertilidade, como criopreservação de esperma e de células-tronco de espermatozoides nos meninos e criopreservação de oócitos e tecido ovariano nas meninas (LOREN et al., 2011; BALDUZZI et al., 2017).

#### 2.4.1.4 Diabetes

Diabetes tipo 2 tem sido descrita como um dos efeitos tardios do TCTH. Os fatores de risco incluem o diagnóstico (maior risco nos pacientes portadores de leucemias), raça não caucasiana, história familiar de diabetes e toxicidade a asparaginase. A exposição à ICT também tem sido fortemente associada com dislipidemia, intolerância a glicose e maior risco de desenvolver diabetes mellitus e síndrome metabólica (HOFFMEISTER; STORER; SANDERS, 2004; DAHLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; CHOW et al., 2016; NAKAGAWA et al., 2018).

Os pacientes pós-transplante devem coletar glicemia de jejum ou hemoglobina A1C a cada dois anos (CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017).

#### 2.4.2. Complicações cardiovasculares

Em comparação às outras complicações, as complicações cardíacas e cardiovasculares clinicamente evidentes depois do TCTH são raras. Os eventos cardíacos responsáveis pela mortalidade tardia dos receptores do TCTH correspondem a 3%. Contudo, as complicações cardiovasculares ainda são subestimadas. Os sobreviventes do transplante têm um risco quatro vezes maior de desenvolver doença cardiovascular comparado com a população geral (MAJHAIL et al., 2012; ARMENIAN; CHOW, 2014; ARMENIAN et al., 2017; BATTIWALLA; TICHELLI; MAJHAIL, 2017).

O risco de doença cardiovascular é multifatorial, incluindo o pré-transplante (quimioterapia com antraciclina e radiação torácica), condicionamento no transplante, DECH e os fatores de riscos cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica, diabetes e composição corpórea anormal) (NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; ARMENIAN; CHOW, 2014; ARMENIAN et al., 2017; BATTIWALLA; TICHELLI; MAJHAIL, 2017; CHOW et al., 2017).

Os eventos cardíacos podem aparecer anos ou mesmo décadas depois do TCTH, e podem se manifestar como anormalidades subclínicas ou presentes como falência cardíaca congestiva ou angina. As complicações cardíacas incluem qualquer disfunção cardíaca, doença valvular do coração e arritmias cardíacas (TICHELLI; BHATIA; SOCIÉ, 2008; MAJHAIL et al., 2012; ARMENIAN et al., 2017; ATILLA et al., 2017).

A doença cardiovascular envolve mudanças na rede vascular arterial e pode incluir doença cerebrovascular, doença isquêmica do coração e doença arterial periférica depois do transplante. Estes eventos cardiovasculares podem ter manifestações clínicas diversas, como acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, doença arterial coronariana crônica, dor isquêmica na perna ou gangrena (TICHELLI; BHATIA; SOCIÉ, 2008; MAJHAIL et al., 2012; ARMENIAN et al., 2017; ATILLA et al., 2017).

A hipertensão tem uma incidência maior nos sobreviventes do TCTH do que na população geral. Os fatores de risco para hipertensão entre os pacientes pós-transplantados incluem transplante alogênico, aumento da idade, presença de obesidade e outros fatores de risco cardiovasculares. As medicações

imunossupressoras para DECH, ICT, lesão renal e sexo masculino são citados como fatores de risco potenciais, mas geralmente não têm sido encontrados dados consistentes para serem considerados fatores independentes (DEFILIPP et al., 2016; ARMENIAN et al., 2017).

A alteração do metabolismo da glicose pode persistir além da fase inicial do transplante ou emergir durante o seguimento, como diabetes mellitus tipo 2, estado pré-diabético ou síndrome metabólica. A ICT é o fator de risco mais importante, além disso, encontramos o transplante alogênico, DECH aguda grau 2 a 4, dose cumulativa de prednisona, hábitos dietéticos desfavoráveis, baixa atividade física e história familiar de diabetes mellitus tipo 2 (TICHELLI; BHATIA; SOCIÉ, 2008; BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012; DEFILIPP et al., 2016; ARMENIAN et al., 2017).

A dislipidemia é um forte fator de risco para a doença coronariana e isquemia na população geral e também é reconhecida sua relevância nos sobreviventes pós-transplante. Os fatores clínicos associados são transplante alogênico, história familiar, obesidade, ICT em alta dose, DECH aguda ou crônica e doença hepática crônica. Estudos mostram existir vários mediadores de risco, como uso de medicações imunossupressoras, endocrinopatias ou doença renal (TICHELLI; BHATIA; SOCIÉ, 2008; BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012; DEFILIPP et al., 2016; ARMENIAN et al., 2017).

A associação de obesidade com diabetes e risco para doença cardiovascular é bem conhecido na população geral, porém a obesidade não é a maior preocupação ou achado entre os sobreviventes de longo prazo do TCTH. Inicialmente, os trabalhos mostraram que a obesidade (avaliada pelo índice de massa corpórea – IMC) era maior no grupo de pós-transplantados comparados com seus doadores aparentados, e sendo atribuída a exposição à radiação, esteroides e longos períodos de inatividade. Contudo, estudos subsequentes revelaram que os sobreviventes podem ter um IMC normal e desenvolver significativa alteração da composição corporal que resulta em aumento do percentual da massa gorda e redução da massa magra, a chamada obesidade sarcopênica (BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012; DEFILIPP et al., 2016; ARMENIAN et al., 2017).

Para avaliar os riscos das complicações cardiovasculares em pacientes pediátricos submetidos ao TCTH devem ser mensurados peso, altura, IMC e pressão arterial em cada consulta ou pelo menos uma vez ao ano. Além disso,

devem ser coletados exames de sangue para avaliação do perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos), glicemia e insulina. Segundo Pulsipher et al. (2012) e DeFilipp et al. (2016) esses exames devem ser realizados a cada cinco anos e se apresentarem qualquer alteração deveriam ser coletados anualmente. Porém, segundo Majhail et al. (2012) esses exames devem ser realizados anualmente. Deve ser realizado tratamento adequado para os fatores de risco cardiovascular como diabetes, hipertensão e dislipidemia. Avaliações mais frequentes e se necessário realização de eletrocardiograma e ecocardiograma estão indicados para pacientes com alto risco de complicações cardíacas e com anormalidades pré-transplante. Além disso, todos os sobreviventes do TCTH devem ser aconselhados e educados para um estilo de vida saudável (exercícios regulares, manutenção de peso adequado, não fumar e dieta saudável) (MAJHAIL et al, 2012; PULSIPHER et al, 2012; CHOW et al, 2016; DEFILIPP et al, 2016; ARMENIAN et al, 2017; ATILLA et al, 2017).

#### 2.4.3 Complicações pulmonares

As complicações pulmonares estão associadas com significativa morbidade e mortalidade após o TCTH. A alteração obstrutiva está presente na bronquiolite obliterante dentro do contexto de DECH crônica, tipicamente depois do primeiro ano do transplante, sendo encontrada somente em 10% das crianças submetidas ao transplante, mas tem alta mortalidade e morbidade. A alteração restritiva e a alteração da capacidade de difusão ocorrem depois desse período e são mais comuns depois do transplante, sendo encontradas em 20-40% e 35-80% dos sobreviventes pediátricos, respectivamente. A prova de função pulmonar pode estar alterada mesmo antes do transplante como resultado de tratamentos prévios, tal como quimioterapia ou irradiação para as doenças malignas. Depois do TCTH, a função pulmonar pode piorar nos primeiros dois anos, com alguma melhora nos anos seguintes, contudo a função pulmonar pode não retornar ao normal até 10 anos depois do transplante, e o distúrbio restritivo pode persistir durante todo este tempo. Felizmente, a maioria das crianças apresentam somente alterações leves a moderadas da função pulmonar e são assintomáticas, sendo que estas alterações são encontradas apenas pelo teste de função pulmonar. Os fatores de risco predisponentes são infecções, tratamento pré-transplante, transplante autólogo,

regime de condicionamento com BU e ICT e DECH (SOCIÉ et al., 2003; DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012).

As complicações pulmonares tardias incluem síndrome da pneumonia idiopática, síndrome de bronquiolite obliterante e pneumonia em organização criptogênica (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; MAJHAIL et al., 2012).

A síndrome da bronquiolite obliterante é uma doença pulmonar obstrutiva, crônica e irreversível que pode ocorrer meses a anos depois do TCTH. Acomete 12-14% dos pacientes que foram submetidos ao transplante alogênico e é quase exclusivamente encontrada em pacientes com DECH crônica. É caracterizada por dispneia, tosse ou sibilância, porém os pacientes podem se apresentar assintomáticos, sendo que a espirometria é característica e pode ajudar no diagnóstico diferencial. O prognóstico é pobre e a taxa de sobrevivência em 5 anos é menor de 20% naqueles pacientes que não respondem ao tratamento inicial (SOCIÉ et al., 2003; MAJHAIL et al., 2012; ATILLA et al., 2017).

Os pacientes expostos a agentes como ICT e BU e aqueles com história de DECH crônica devem ser avaliados anualmente para sinais e sintomas de disfunção pulmonar. Devem realizar o teste de função pulmonar um ano depois do transplante ou quando tiver idade apropriada (geralmente crianças conseguem realizar o teste ao redor dos seis anos de idade). A reavaliação da função pulmonar dependerá da clínica e achados iniciais do exame. Deve-se aconselhar evitar o cigarro (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017).

#### 2.4.4 Complicações gastrointestinais

As complicações tardias podem ser resultado de DECH crônica, hepatite crônica pelos vírus B e C, sobrecarga de ferro e doença veno-oclusiva. A etiologia da alteração hepática pode ser multifatorial, e uma cuidadosa anamnese, exame físico e revisar as medicações podem fornecer pistas. Além disso, o tempo do início e as anormalidades das provas de função hepática, história de hepatite pré-transplante, diagnóstico de DECH em outros locais, e número de transfusões sanguíneas pré e pós-transplante podem ser úteis na determinação da etiologia da

doença hepática (SOCIE et al., 2003; FARACI et al., 2008; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016).

A elevação das enzimas hepáticas é comum na fase aguda depois do TCTH e também ao longo prazo, com estudos em crianças e adultos mostrando a prevalência de recorrência ou persistência de enzimas hepáticas anormais de 1 a 10 anos de 10-57% (BAKER; BRESTER; SANDE, 2010).

A hepatite B geralmente se apresenta como doença hepática leve a moderada. A infecção pelo vírus da hepatite C é frequentemente assintomática com variação dos níveis das transaminases como única manifestação na primeira década após o transplante. Contudo, a incidência cumulativa de hepatite C progredindo para cirrose é de 11% em 15 anos e 24% em 20 anos, mostrando ser maior em pacientes transplantados que em não transplantados (MAJHAIL et al., 2012; TUNCER et al., 2012; ATILLA et al., 2017; INAMOTO; LEE, 2017).

A sobrecarga de ferro ocorre devido a repetidas transfusões de células vermelhas sanguíneas e do aumento da absorção gastrointestinal de ferro no cenário de uma inefetiva eritropoese e condições inflamatórias, incluindo DECH. Afeta a função cardíaca, endócrina e pancreática e aumenta o risco de infecções oportunistas. Sobrecarga de ferro significativa ocorre quando a ferritina excede 1000µg/dL. O padrão-ouro para o diagnóstico atualmente é a imagem de ressonância magnética T2\*. O tratamento pode ser realizado com quelante oral ou sangria (NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; TUNCER et al., 2012; ATILLA et al., 2017; INAMOTO; LEE, 2017).

Uma complicação hepática tardia rara decorrente de quimioterapia e/ou TCTH (condicionamentos mieloablativos) é o desenvolvimento de hiperplasia nodular focal, caracterizada por uma transformação benigna do parênquima hepático em pequenos nódulos regenerativos (BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; INAMOTO; LEE, 2017).

Testes de função hepática (bilirrubinas, fosfatase alcalina e transaminases) e ferritina devem ser realizados a cada 3 a 6 meses nos primeiros anos após o TCTH e depois pelo menos anualmente. Pacientes com aumento persistente de ferritina devem ser avaliados para sobrecarga de ferro e, se necessário, com estudos de imagem ou biópsia de fígado. Pacientes com hepatite B ou C devem ter a carga viral monitorada por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e consultar em conjunto com especialista. Além disso, todos devem ser aconselhados a limitar a ingestão de



álcool e imunizar contra a hepatite A e B (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; MAJHAIL; RIZZO, 2013; CHOW et al., 2016).

#### 2.4.5 Complicações renais e gênito-urinárias

Doença renal crônica é definida como uma diminuição na taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por pelo menos 3 meses ou mais, e ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes submetidos ao TCTH. A incidência cumulativa de doença renal crônica após 5 anos de transplante varia de 4,4 a 43% dependendo do tipo de transplante e do estágio da doença (NIEDER et al., 2011; INAMOTO; LEE, 2017).

As alterações renais podem se apresentar depois do transplante como microangiopatia trombótica, síndrome nefrótica e doença renal crônica idiopática. Os fatores de risco para a doença renal crônica incluem idade mais velha ao transplante, DECH aguda e crônica, uso de ICT no regime de condicionamento, medicações para prevenir ou tratar DECH (por exemplo, os inibidores de calcineurina) e certas medicações (aciclovir, anfotericina B e aminoglicosídeos). A doença renal crônica idiopática é a mais comum e a sua associação com ICT é controversa (NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016; INAMOTO; LEE, 2017). Alguns estudos apontam que a DECH pode direcionar mediadores de células T aos túbulos renais e resultar em liberação de citocinas inflamatórias que podem causar lesão renal, manifestando-se por albuminúria ou franca proteinúria. Assim, a presença de albuminúria precoce (aos 100 dias de transplante) tem sido associada com subsequente doença renal progressiva e aumento da morbidade e mortalidade depois do transplante (NIEDER et al., 2011; CHOW et al., 2016).

Alterações genitais graves associadas à DECH podem ocorrer em aproximadamente 12% das mulheres com ou sem associação com DECH sistêmica. Nos homens é menos comum e pode resultar em fimose (MAJHAIL et al., 2012).

A pressão arterial sistêmica deve ser averiguada em cada consulta, pelo menos anualmente, investigada e tratada adequadamente em todos os pacientes submetidos ao TCTH. A função renal (coleta de nitrogênio ureico no sangue, creatinina sérica e proteína na urina) deve ser avaliada aos seis meses, um ano e após pelo menos anualmente para todos os pacientes. Aqueles com progressiva



doença renal crônica devem ser encaminhados ao nefrologista para um tratamento em conjunto (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017).

#### 2.4.6 Complicações oculares

Existem três principais complicações oculares tardias depois do TCTH. Complicações do segmento ocular anterior são a síndrome do olho seco (geralmente associada à DECH crônica) e catarata. A retinopatia microvascular isquêmica é uma complicação do segmento posterior do olho que está tendo seu reconhecimento aumentado e parece estar relacionada à exposição a irradiação (SOCIÉ et al., 2003; FARACI et al., 2008; BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012).

A catarata é a complicação ocular mais comum depois do transplante e ocorre frequentemente depois de exposição a ICT. Depois de dose única de ICT quase todos os pacientes desenvolvem catarata dentro de 3 a 4 anos. A ICT fracionada retarda o início e reduz a incidência de catarata para 40-70% em 10 anos pós-transplante. Em pacientes condicionados sem ICT, a probabilidade de desenvolver catarata em 10 anos é de 5-20%. Outros fatores de risco para desenvolver catarata são idade mais velha e uso de corticosteroides. Aproximadamente 45% dos pacientes tratados com corticosteroides por longo período de tempo desenvolverão catarata em 10 anos. O tratamento da catarata é cirúrgico (SOCIÉ et al., 2003; FARACI et al., 2008; MAJHAIL et al., 2012; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017).

Uma rotina oftalmológica de controle, incluindo avaliação da acuidade visual e exame de fundo de olho, é recomendada uma vez ao ano (FARACI et al., 2008; MAJHAIL et al., 2012; MAJHAIL; RIZZO, 2013; CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017).

#### 2.4.7 Complicações orais

As complicações tardias envolvendo a cavidade oral são comuns depois do TCTH. Os fatores de risco mais importantes são a DECH crônica oral, o uso de irradiação e a idade do paciente no transplante (MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016).

O desenvolvimento dentário normal pode estar alterado em 50-80% das crianças submetidas ao TCTH dependendo da terapia prévia e do regime de condicionamento. Idade menor (< 5 anos de idade) na época do transplante é um fator de risco importante para o aumento da taxa de anormalidades dentárias, incluindo sérias gengivites, alterações do desenvolvimento dos dentes (agenesia dentária, hipodontia, microdontia, hipoplasia do esmalte, malformação da raiz do dente), atraso da erupção, retenção dos dentes primários e aumento do índice de cáries. A redução prolongada da secreção das glândulas salivares (xerostomia) ocorre especialmente depois da ICT e tem sido sugerida como uma possível razão para as complicações dentais. A diminuição da secreção salivar se resolve dentro de quatro anos na maioria dos pacientes transplantados que receberam condicionamento com quimioterapia, mas persiste em todos que receberam ICT, sendo assim, sugere-se que o dano nas glândulas salivares pode ser permanente após a irradiação. Nas crianças que foram submetidas à ICT podem ocorrer distúrbios do crescimento facial e anormalidades na articulação mandibular (SOCIÉ et al., 2003; DAHLLÖF, 2008; FARACI et al., 2008; BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016).

Os pacientes devem consultar com dentista uma vez por ano para receber instruções de higiene oral e dental e assim avaliar a ocorrência de qualquer problema e receber tratamento. Os três elementos ao longo prazo que reduzem as complicações dentais são escovação dos dentes, aplicação de flúor e uso de antissépticos orais (SOCIÉ et al., 2003; MAJHAIL et al., 2012; MAJHAIL; RIZZO, 2013; CHOW et al., 2016).

#### 2.4.8 Complicações neurológicas

As complicações neurológicas são na maioria das vezes secundárias a infecções, toxicidade relacionada a drogas e encefalopatia metabólica. Os efeitos na função neurocognitiva podem ser detectados anos depois do TCTH (MAJHAIL et al., 2012; ATILLA et al., 2017).

A leucoencefalopatia pode ocorrer como sequela de quimioterapia intratecal e irradiação craniana. Pacientes que receberam ICT ou irradiação craniana apresentam risco aumentado de tumores cerebrais secundários com o passar dos anos (MAJHAIL et al., 2012).

Os efeitos neurofisiológicos depois do transplante incluem, entre outros, depressão, transtorno do estresse pós-traumático e déficits neurocognitivos. A depressão ocorre em 12-30% dos transplantados e é mais frequente nas mulheres, jovens, com suporte social menor, história de recorrência da doença, dor crônica e DECH crônica. O transtorno do estresse pós-traumático ocorre em 28% dos pacientes com seis meses depois de transplante e pode persistir em 5-13% dos casos, e os fatores de risco não estão estabelecidos (INAMOTO; LEE, 2017).

As complicações neurocognitivas incluem déficits na função executiva, sustentação da atenção, memória, déficits de aprendizado em matemática e leitura, diminuição do coeficiente de inteligência e alterações de comportamento. Os fatores de risco são os tratamentos direcionados para o SNC para as leucemias, incluindo ICT ou irradiação craniana, altas doses de citarabina e metotrexato (MTX) endovenosas, ou qualquer dose de MTX intratecal, principalmente em crianças menores. Além disso, outros fatores de risco são medicamentos imunossupressores para tratamento da DECH (ciclosporina e tacrolimo), infecções por citomegalovírus (CMV) ou vírus Epstein-Barr e herpes vírus humano tipo 6, crianças menores, sexo feminino e uso de corticosteroides. Em alguns estudos, a função pré-transplante e a condição socioeconômica são importantes fatores preditivos da função neurocognitiva depois do transplante. Problemas de comportamento tal como privação do sono, fadiga e depressão podem afetar a função neurocognitiva (BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; LANDIER; ARMENIAN; BHATIA, 2015; CHOW et al., 2016; BUCHBINDER et al., 2018; KELLY et al., 2018).

Todos os pacientes devem ser avaliados clinicamente para sinais e sintomas de alteração neurológica com um ano de transplante e após pelo menos anualmente. Avaliação do desenvolvimento cognitivo também deve ser realizada anualmente. Pacientes com déficits neurocognitivos devem ser encaminhados para escolas apropriadas e centros médicos para acompanhamento em conjunto (MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016).

#### 2.4.9 Complicações ósseas

O alcance de suficiente pico de massa mineral óssea na adolescência e na idade adulta jovem é um importante determinante da saúde óssea ao longo prazo. Portanto, os sobreviventes do TCTH quando crianças apresentam risco aumentado

para redução da densidade mineral óssea (DMO) e necrose avascular. Estudos revelam que quase metade das crianças submetidas ao TCTH apresenta redução da DMO (osteopenia ou osteoporose). Ambas estão associadas com significativa morbidade (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016; LAWITSCHKA; PETERS, 2018).

A osteopenia e a osteoporose são diferenciadas pelo grau de redução na massa óssea e podem ser quantificadas pelos escores T e Z calculados da idade, sexo e raça em comparação com a população controle através da densitometria de fótons duplos ou da absorciometria por raio X com dupla energia (DEXA). Os fatores de risco para diminuição da DMO são idade mais nova no transplante, terapia para DECH, baixo peso/IMC, uso prolongado de corticosteroides e inibidores da calcineurina, ICT, endocrinopatias não tratadas (deficiência de GH e hipogonadismo), sexo feminino e inatividade física prolongada (DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016; PIRLS et al., 2016; ATILLA et al., 2017; INAMOTO; LEE, 2017).

A necrose avascular é definida como necrose óssea isquêmica não traumática e ocorre em 4-19% dos pacientes pós-transplante. Os fatores de risco para necrose avascular são idade mais velha ( $\geq 5$  anos) no transplante, sexo feminino, regime de condicionamento mieloablativo, ICT, DECH, uso de corticosteroides ou inibidores de calcineurina. As articulações do quadril e joelhos são as mais comumente afetadas (TAUCHMANOVÀ et al., 2003; FARACI et al., 2008; MAJHAIL et al., 2012; LI et al., 2014; CHOW et al., 2016; INAMOTO; LEE, 2017; JACKSON et al., 2018).

Todos os pacientes devem ser submetidos à avaliação da densidade mineral óssea através da DEXA ou da densitometria de fótons duplos um ano depois do transplante sendo repetido o exame somente quando indicado. Os médicos devem avaliar as anormalidades endócrinas que podem diminuir a densidade óssea. Todos os pacientes devem ser aconselhados a praticar exercícios físicos e fazer suplementação de vitamina D e cálcio. Alguns especialistas recomendam o uso de bisfosfonatos para pacientes de alto risco de perda óssea. Imagem por ressonância magnética deve ser considerada para áreas suspeitas de necrose avascular após consulta com ortopedista (MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017; INAMOTO; LEE, 2017).

#### 2.4.10 DECH crônica

A DECH crônica permanece uma das principais complicações depois do TCTH e é a maior causa de mortalidade não associada à recaída em pacientes que sobrevivem mais de dois anos, além de afetar a qualidade de vida destes. Na maioria das vezes é diagnosticada dentro do primeiro ano após o transplante, porém 5-10% dos pacientes afetados não desenvolvem sinais e sintomas até então. Atualmente, entre 30% e 70% dos pacientes desenvolvem DECH crônica dependendo das características do doador e do transplante. Por outro lado, a DECH crônica também tem um efeito do enxerto contra a leucemia que diminui a chance de recaída da doença (INAMOTO et al., 2014; ARAI et al., 2015; JAGASIA et al., 2015; ATILLA et al., 2017; CUTLER; KORETH; RITZ, 2017; LEE, 2017; AFRAM, et al., 2018; SHAPIRO; KAPADIA, 2018).

Os fatores de risco incluem: DECH aguda, idade mais velha do receptor, incompatibilidade de sexo (doadora feminina e receptor masculino), disparidade do HLA, fonte do doador de célula-tronco hematopoética e uso de ICT no condicionamento (ZECCA et al., 2002; FILIPOVICH et al., 2005; DAHLLÖF; HINGORANI; SANDERS, 2008; VIGORITO et al., 2011; MACDONALD; HILL; BLAZAR, 2017; AFRAM et al., 2018; SHAPIRO; KAPADIA, 2018).

Embora o diagnóstico da DECH crônica seja frequentemente clínico, o exame patológico comprova ou ajuda a confirmar o diagnóstico. Cientistas estão identificando promissores biomarcadores que devem facilitar o diagnóstico ou auxiliar na resposta ao tratamento (SOCIÉ; RITZ, 2014; ATILLA et al., 2017; LEE, 2017).

Em um esforço para padronizar a doença, em 2005 e 2014 o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (*National Institute of Health- NIH*) fez recomendações para o critério diagnóstico, escore de gravidade (leve, moderada, grave) e avaliação da resposta a ser usada em ensaios clínicos (FLOWERS; MARTIN, 2015; JAGASIA et al., 2015; ATILLA et al., 2017; LEE, 2017). Schoemans et al. (2018) revisaram as recomendações e descreveram um método mais relacionado a prática clínica para avaliar e monitorar a DECH.

Geralmente a DECH crônica envolve vários órgãos ou locais, embora as manifestações algumas vezes sejam restritas a um único órgão ou local. As manifestações da DECH crônica têm uma larga extensão de gravidade, sendo que

altos escores para pele, pulmão, trato gastrointestinal e fígado têm sido associados com pior sobrevida, além afetar a qualidade de vida. Os órgãos e locais mais comumente envolvidos são pele, boca e fígado, e com menos frequência os olhos, pulmões, trato gastrointestinal, articulações/fáscia e trato genital (SOCIÉ; RITZ, 2014; FLOWERS; MARTIN, 2015; ATILLA et al., 2017; LEE, 2017).

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da DECH crônica houve relativamente poucos avanços no manejo clínico desta doença, sendo que os corticosteroides permanecem como primeira linha no tratamento. O uso prolongado do corticosteroide sistêmico causa toxicidade significativa, incluindo ganho de peso, perda óssea, miopatia, diabetes, hipertensão, oscilação de humor, catarata e aumento do risco de infecção. A administração de outros agentes em combinação com corticosteroides não têm revelado ser benéfica. Aproximadamente 50% a 60% dos pacientes com DECH crônica necessitam de uma segunda linha de tratamento dentro de dois anos depois do início do tratamento sistêmico, porém não há consenso da melhor opção a ser utilizada (BAKER; BRESTERS; SANDE, 2010; SOCIÉ; RITZ, 2014; FLOWERS; MARTIN, 2015; CUTLER; KORETH; RITZ, 2017; MACDONALD; HILL; BLAZAR, 2017).

#### 2.4.11 Neoplasias malignas secundárias

As neoplasias malignas secundárias depois do TCTH são uma complicação tardia e devastadora, e apresentam um risco 4 a 11 vezes maior em comparação com a população em geral. Sua incidência cumulativa é de 3,5% com 10 anos e aumenta para 12,8% com 15 anos de transplante. As neoplasias malignas secundárias são classificadas em três grupos distintos: mielodisplasia/ LMA terapia-relacionada, desordens linfoproliferativas e tumores sólidos (MAJHAIL et al., 2011; SOCIÉ; BAKER; BHATIA, 2012; ATILLA et al., 2017).

A mielodisplasia/ LMA terapia-relacionada é a maior causa de mortalidade não relacionada à recaída depois do TCTH autólogo com uma incidência de 1-25% e é menos comum no transplante alogênico. Os fatores de risco são terapia prévia com agentes alquilantes e altas doses de irradiação, condicionamento com ICT, idade mais velha no transplante, uso de célula-tronco periférica, mobilização de célula-tronco com etoposídeo, número baixo de células CD34<sup>+</sup> infundidas e múltiplos

transplantes (MAJHAIL et al., 2012; SOCIÉ; BAKER; BHATIA, 2012; CHOW et al., 2016).

As desordens linfoproliferativas pós-transplante são as desordens malignas mais comuns no primeiro ano (geralmente dentro dos 6 primeiros meses) depois do TCTH alogênico, com uma incidência cumulativa em 10 anos de 1-2%. Geralmente constituem-se de um grupo heterogêneo de proliferação linfoide anormal, geralmente células B, e na maioria dos casos estão associadas com infecção pelo vírus Epstein-Barr. Os fatores de risco são transplantes com células T-depletadas, uso de globulina anti-timocítica (GAT), doador não aparentado ou HLA com incompatibilidade, idade mais velha no transplante e DECH. Linfomas de início tardio estão relacionados à DECH crônica (MAJHAIL, 2011; MAJHAIL et al., 2012; SOCIÉ; BAKER; BHATIA, 2012; CHOW et al., 2016).

Os pacientes que recebem transplante alogênico apresentam risco de 2,1 vezes maior de desenvolver tumores sólidos comparado com a população em geral. Além disso, sua incidência cumulativa aumenta com o tempo do transplante com uma estimativa de 1-6% e 2-15% com 10 e 15 anos de transplante, respectivamente, e sem um período de platô. Os tumores sólidos secundários representam uma importante causa de mortalidade não relacionada à recaída em pacientes que sobrevivem mais de 2-5 anos de transplante, correspondendo a 5-10% dos óbitos tardios. Os fatores de risco incluem terapia com irradiação/ ICT, regime mieloablativo com BU e CFA, idade mais nova, duração e intensidade de imunossupressão e DECH crônica. Os tipos de tumores sólidos mais relatados são melanoma, câncer em cavidade oral e glândula salivar, cérebro, fígado, cérvix uterina, tireoide, mama, osso e tecido conjuntivo (MAJHAIL, 2011; MAJHAIL et al., 2012; SOCIÉ; BAKER; BHATIA, 2012; SHIMONI et al., 2013; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017; INAMOTO; LEE, 2017; CHOW et al., 2016; MORTON et al., 2017; LAWITSCHKA; PETERS, 2018; BAKER et al., 2019).

Todos os pacientes devem ser alertados sobre o risco de tumores secundários, fazer avaliação clínica anualmente e receber recomendações para o rastreio de câncer. O rastreio deve seguir as recomendações para a população em geral, porém alguns exames devem ser realizados em idade menor (por exemplo, mama e cérvix uterina). Além disso, devem ser aconselhados para fatores que influenciam o risco futuro de câncer como: exposição solar, uso do cigarro, abuso de álcool e dieta pobre em fibras. Também é recomendada a vacinação contra o



papilomavírus humano (MAJHAIL et al., 2012; CHOW et al., 2016; BHATIA; ARMENIAN; LANDIER, 2017).

## 2.5 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Saúde é definida como um estado completo de bem-estar físico, mental e social, e não meramente como ausência de doença, desde 1948, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (SOCIÉ et al., 2003; PARSONS et al., 2012). Qualidade de vida ou qualidade de vida relacionada à saúde é um conceito multidimensional composto de relato de vários domínios incluindo o físico, emocional, social, papel funcional, bem como a avaliação global da pessoa de seu bem-estar e capacidade funcional (PIDALA et al. 2011; BEVANS et al., 2017; REINFJELL; TREMOLADA; ZELTZER, 2017; SINATORA et al., 2017).

Antes do TCTH, a maioria das crianças já tem uma qualidade de vida comprometida. Crianças que foram tratadas para leucemias agudas apresentam qualidade de vida pior do que aquelas tratadas para tumores sólidos e outras desordens hematológicas, devido às famílias já terem vivenciado anos de tratamento agressivo e grande estresse. Além disso, a qualidade de vida é prejudicada pelo condicionamento do TCTH, porém melhora com 4 a 12 meses pós-transplante (BARRERA; ATENAFU; HANCOCK, 2009; BAKER; BRESTERS, SANDE, 2010; PARSONS et al., 2012; BEVANS et al., 2017).

Fatores de risco que prejudicam a qualidade de vida no pós-transplante incluem saúde física pior no pré-transplante, idade mais nova no TCTH, depressão, sexo feminino, baixo nível educacional, baixa condição social, sintomas físicos, doador não aparentado (para as crianças submetidas ao TCTH) e DECH crônica em atividade (SOCIÉ et al., 2003; PARSONS et al., 2012; BEVANS et al., 2017; REINFJELL; TREMOLADA; ZELTZER, 2017). Apesar da positiva percepção global da recuperação da qualidade de vida, muitos sobreviventes relatam déficits residuais como, distúrbios psicológicos, fadiga, disfunção sexual, disfunção cognitiva, alteração da condição financeira e consequências da DECH crônica (BEVANS et al., 2017).

Pesquisadores têm desenvolvido questionários de autoavaliação que são utilizados para avaliação da qualidade de vida, que incluem itens que envolvem a função física, sintomas relacionados ao tratamento/doença, função psicológica e



social, satisfação com a saúde, entre outros. Para avaliar adultos com câncer são utilizados os questionários *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life* (EORTC QLQ-C30) ou *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT). Para crianças, geralmente são utilizados questionários para crianças com doenças crônicas, como o *Pediatric Quality of Life 4.0 General Core Scales* (PEDsQL<sup>TM</sup>), *Child Health Questionnaire*, *Child Health Ratings Inventories-General Health Module* e *Health Utilities Index* (SOCIÉ et al., 2003; PARSONS et al., 2012).

Para os adultos foi utilizado o questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.0. A primeira geração do questionário foi o EORTC QLQ-C36 desenvolvido em 1987. Após foi desenvolvido o questionário EORTC QLQ-C30 e validado em 1993 e após surgiram suas versões atualizadas, sendo a última a versão 3.0 que também é validada para a versão em português (AARONSON et al., 1993; The EORT QLQ-C30, 2001). Para as crianças foi utilizado o questionário PEDsQL<sup>TM</sup> versão 4.0. O questionário foi desenvolvido por Varni et al. (1999), depois atualizado por Varni et al. (2001) e validado para o português por Klatchoian et al. (2008).

Vários estudos confirmam que os aspectos médicos, sociais, emocionais e psicológicos devem ser analisados em conjunto com o objetivo de manter o bem estar do paciente que recebeu TCTH (PARSONS et al., 2012; BATTIWALLA; TICHELLI; MAJHAIL, 2017; BEVANS et al., 2017; CLAVERT et al., 2017).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, dividido em duas etapas:

- Não comparado: quando se avalia transplante de células-tronco hematopoética com complicações tardias;
- Comparado: quando se avalia complicações tardias com sobrevida e complicações tardias com qualidade de vida.

Além disso, quanto ao momento do estudo, também foi dividido em duas etapas:

- Retrospectivo de todas as complicações encontradas nos pacientes que sobreviveram mais de dois anos após o TCTH e que faleceram posteriormente por qualquer causa;
- Ambispectivo de todas as complicações encontradas nos pacientes que sobreviveram mais de dois anos após o TCTH e que estavam vivos na data de coleta dos dados.

#### 3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos transversais, as complicações tardias foram posicionadas como variáveis independentes e a sobrevida e a qualidade de vida como variáveis dependentes.

Assim, a hipótese de nulidade ( $H_0$ ) é que as complicações tardias não alteram a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes e a hipótese  $H_1$  é que as complicações tardias pioram a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes.

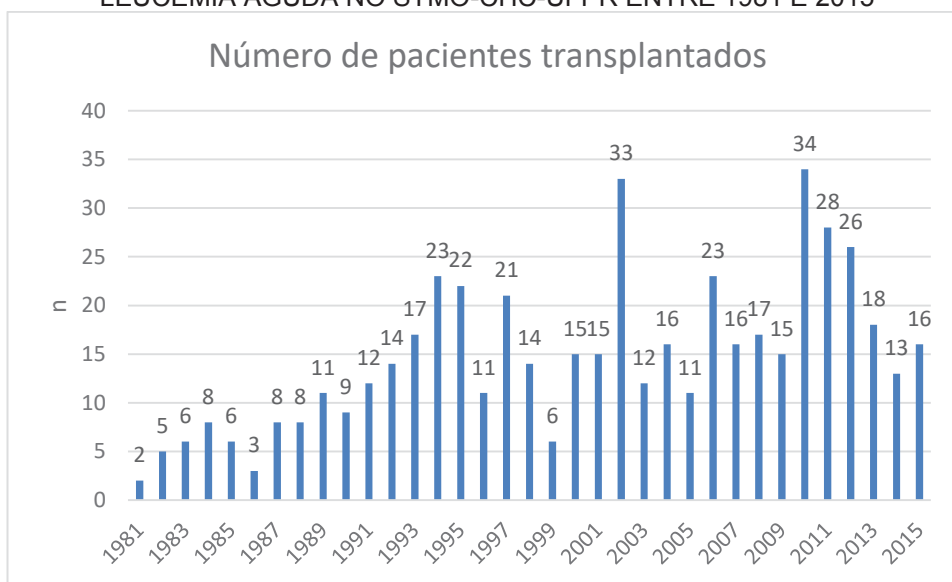
#### 3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no STMO – CHC – UFPR de 10 de março de 2016 a 30 de agosto de 2019. O período de coleta de dados foi de 08 de outubro de 2015 a 08 de fevereiro de 2018.

### 3.4 POPULAÇÃO FONTE

O primeiro caso de TCTH por leucemia aguda realizado no STMO – CHC – UFPR foi em 20 de dezembro de 1981, em um paciente de 15 anos de idade. Durante o período de 20 de dezembro de 1981 a 31 de dezembro de 2015 foram transplantados 514 pacientes com leucemia aguda, e sua distribuição de acordo com o ano de transplante encontra-se no Gráfico 2. Destes 514 pacientes, 262 pacientes eram menores de 18 anos de idade no momento do transplante.

GRÁFICO 2 - NÚMERO TOTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS COM LEUCEMIA AGUDA NO STMO-CHC-UFPR ENTRE 1981 E 2015



FONTE: O autor (2019)

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo:

- a) Todos os pacientes com diagnóstico de leucemia aguda submetidos ao TCTH com menos de 18 anos no STMO – CHC – UFPR de dezembro de 1981 a dezembro de 2015 e que estivessem vivos após dois anos ou mais do transplante;
- b) Que aceitaram participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Assentimento.

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Pacientes que não foram localizados ou não compareceram ao STMO-CHC-UFPR durante o período da pesquisa;
- b) Pacientes cujos prontuários não foram encontrados ou estavam incompletos.

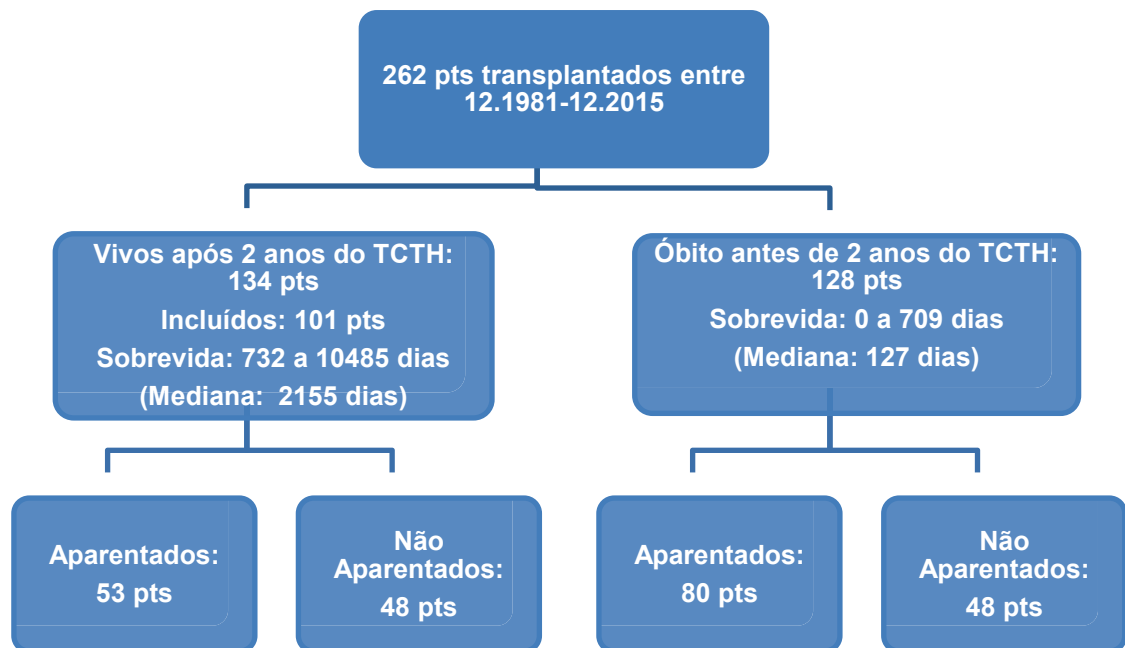
### 3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dos 262 pacientes transplantados com diagnóstico de leucemia aguda com menos de 18 anos de idade de 20 de dezembro 1981 a 31 de dezembro de 2015, 128 morreram antes de completar dois anos de transplante e foram excluídos desta análise.

De acordo com os critérios de inclusão, o número de pacientes avaliáveis para o estudo foi de 134 pacientes. Porém, 15 pacientes não foram localizados durante o período do estudo mesmo após várias tentativas de contato (telefone, e-mail e mídia social) e 18 pacientes não compareceram ao STMO-CHC-UFPR para participar do estudo. Portanto, este estudo foi realizado com 101 pacientes que sobreviveram mais de dois anos pós-transplante (Fluxograma 1).

Os pacientes que estavam vivos na data da coleta dos dados foram informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assim como o seu responsável legal para os participantes menores de 18 anos. Os pacientes entre 12 e 17 anos assinaram o termo de assentimento. Já os pacientes que tinham ido a óbito foram dispensados da obtenção do TCLE pelo Comitê de Ética do CHC-UFPR.

FLUXOGRAMA 1 - TOTAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS TRANSPLANTADOS NO PERÍODO DE 1981 A 2015 E SUA DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM A SOBREVIVÊNCIA (< OU ≥ 2 ANOS) E O TIPO DE TRANSPLANTE REALIZADO



FONTE: O autor (2019)

NOTA: TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; pts: pacientes

### 3.8 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão constituíram a população de estudo e não foram selecionados por nenhum método de amostragem.

### 3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

A revisão do prontuário, a coleta de dados e o exame físico na consulta foram realizados pela própria autora que avaliou: diagnóstico da doença de base, situação clínica e tratamento pré TCTH, tipo de condicionamento e imunoprofilaxia realizados, tipo de células infundidas, dados do doador, pega do enxerto, recaída, ocorrência de DECH e outras complicações e seu tratamento, acompanhamento do desenvolvimento pômbero-estatural e da puberdade, avaliação da qualidade de vida e causas de óbito, conforme Apêndice 1. É importante salientar que a autora realiza atendimento no ambulatório do STMO-CHC-UFPR desde 2008, sendo assim,

também acompanhou oito pacientes que evoluíram para óbito após dois anos de transplante.

Os pacientes foram divididos em dois grupos em relação ao risco de recaída no momento do transplante, sendo que os pacientes transplantados em primeira e segunda remissão clínica foram considerados de risco padrão para recaída e todos os outros pacientes (em terceira ou mais remissão, com doença refratária ou em recidiva) foram considerados de alto risco para recaída (BAKER et al., 2010; SUN et al., 2013; INAGAKI et al., 2017).

A recaída da doença foi avaliada pelos sintomas clínicos associados com a detecção de células leucêmicas no sítio acometido (medula óssea, liquor ou sítios extramedulares) por punção medular, de liquor ou biópsia (JERNBERG et al., 2003).

A incompatibilidade ABO foi definida como qualquer incompatibilidade do grupo sanguíneo ABO, que não fosse associada ao grupo Rh.

### 3.9.1 Análise de compatibilidade

A compatibilidade do HLA foi avaliada com base na tipificação dos antígenos do complexo maior de histocompatibilidade pertencentes às classes I e II, dos *loci* A, B, C, DR e DQ. Os antígenos da classe I – A e B, foram avaliados através do Método Sorológico, que é um método de microlinfotoxicidade dependente de complemento e que requer a incubação dos linfócitos de um indivíduo com um conjunto de anticorpos anti-HLA. A cultura mista de linfócitos foi utilizada para avaliar a compatibilidade HLA de classe II. Durante o período do estudo as técnicas de tipificação mudaram, sendo que a partir de 2003 foi adotado o método molecular e só a partir de 2008 o *locus* C foi analisado de maneira rotineira. O método molecular é a PCR-SSP (*Polymerase Chain Reaction–Sequence Specific Primers*), que utiliza um conjunto de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) para a amplificação seletiva de alelos ou grupos de alelos, e é seguida de uma corrida eletroforética em gel de agarose para a identificação das bandas específicas de cada alelo ou de grupos de um alelo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Os pacientes que receberam transplante de medula óssea ou sangue periférico e apresentaram alguma incompatibilidade com seus doadores (7/8 ou 5/6), avaliando-se os *loci* A, B, DR e DQ, foram classificados como tendo recebido transplante com incompatibilidade. Os pacientes que receberam transplante com

células de cordão umbilical e apresentaram uma (5/6) ou nenhuma (6/6) incompatibilidade com seu doador, avaliando-se os *loci* A, B e DR, foram considerados como tendo recebido transplante compatível, visto que os dados publicados anteriormente não observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global, sobrevida livre de eventos e pega entre estes grupos. Os pacientes que apresentavam duas incompatibilidades de HLA com seus doadores foram classificados como tendo recebido transplantes com incompatibilidades (BARKER et al., 2001; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

### 3.9.2 Quimerismo

A análise do quimerismo realizada por meio do uso de marcadores VNTR (*variable number tandem repeat*) começou em 1995. Este método utiliza gel de poliacrilamida para separação de fragmentos amplificados e sais de prata como coloração para a visualização desses. A comparação é feita de maneira visual de acordo com a intensidade das bandas. A partir de 2009, a análise do quimerismo vem sendo realizada através do uso de marcadores STR (*short tandem repeat*). Neste método a separação e a identificação dos fragmentos são realizadas por eletroferese capilar (sequenciador) e os resultados são mais precisos. Durante a padronização do quimerismo através do STR, não houve diferença entre os resultados obtidos através do método novo ou antigo. Ou seja, a sensibilidade dos métodos foi exatamente a mesma e os pacientes que tinham quimerismo completo, misto ou ausente na análise do VNTR mantiveram *status* equivalente no método STR (MOSSALLAM, SMITH; McFARLAND, 2005; BONFIM, 2014).

O quimerismo completo foi definido como a presença de mais de 95% de células do doador e o quimerismo misto como a presença de 95% ou menos de células do doador. A ausência de células do doador foi definida quando o quimerismo era menor que 5% (BONFIM, 2014).

### 3.9.3 Regimes de condicionamento e profilaxia da DECH

A maioria dos pacientes transplantados por LLA recebeu como regime de condicionamento a CFA 120 mg/kg associada à ICT, sendo que a maioria dos pacientes transplantados por LMA recebeu como regime de condicionamento a CFA

120 mg/kg associada ao BU 16 mg/kg. Até 2012 o BU foi administrado por via oral, e após na forma endovenosa (n = 1), não sendo realizado o nível farmacocinético da droga em nenhum paciente. Neste grupo de pacientes, a ICT foi utilizada inicialmente em dose única de 10 Gy (n = 1), posteriormente foi fracionada em duas sessões ao dia durante dois dias com dose total de 12 Gy (n = 2) até fevereiro de 1992. Entre fevereiro de 1992 e fevereiro de 1995 não foi realizada radioterapia no serviço por problemas técnicos. A partir de fevereiro de 1995 iniciou-se a ICT hiperfracionada na dose de 1440 rads (12 sessões de 120 rads, sendo três vezes ao dia por quatro dias, 8 rads por minuto) sem proteção pulmonar. A partir de 1995 os meninos receberam também um boost testicular na dose de 400 rads. A GAT de coelho foi associada ao regime de condicionamento a partir de 2004 na dose de 4 a 5 mg/kg, sendo mais utilizada em associação de CFA com ICT para os pacientes com LLA (Quadro 1).

QUADRO 1 - CARACTERÍSTICAS DOS REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS

CONDICIONAMENTO	n	%
CFA + ICT	45	44,6
CFA + ICT + GAT	26	25,7
CFA + BU	20	19,8
Outros	10	9,9

FONTE: O autor (2019)

NOTA: CFA: Ciclofosfamida; ICT: Irradiação Corporal Total; GAT: Globulina Anti-Timocítica; BU: Bussulfano

No total, 74 dos 101 pacientes receberam ICT, sendo que esta foi realizada nos pacientes com média de idade de 10,6 anos  $\pm$  3,9 anos e mediana de 11,0 anos (1,0-17,0 anos). Apenas três pacientes menores de 3 anos de idade receberam ICT.

A maioria dos pacientes recebeu como profilaxia da DECH o esquema de ciclosporina (CSA) associada ao MTX (Quadro 2).

QUADRO 2 -- CARACTERÍSTICAS DOS REGIMES DE PROFILAXIA DA DECH

REGIMES DE PROFILAXIA DA DECH	n	%
CSA + MTX	83	82,2
CSA + CTC	11	10,9
CSA	7	6,9

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CSA: Ciclosporina; MTX: Metotrexato; CTC: Corticosteroide.



Dos 101 pacientes, seis foram submetidos a um segundo transplante (dois por falha de pega primária e quatro por recaída) e apenas um paciente necessitou de terceiro transplante por falha primária de pega. Os regimes de condicionamento alternativos estão descritos no Quadro 3.

QUADRO 3 - REGIMES DE CONDICIONAMENTO UTILIZADOS NO SEGUNDO E TERCEIRO TRANSPLANTE

NÚMERO DE TRANSPLANTE	REGIME DE CONDICIONAMENTO	n
Segundo	CFA 120 mg/Kg + GAT	1
	CFA 120 mg/Kg + BU 16 mg/Kg ± GAT	2
	BU 16 mg/Kg + FLU 150 mg/Kg/M <sup>2</sup> ± GAT	3
Terceiro	CFA 30 mg/Kg + FLU 150 mg/M <sup>2</sup>	1

FONTE: O autor (2019)

NOTA: CFA: Ciclofosfamida; GAT: Globulina Anti-Timocítica; BU: Bussulfano; FLU: Fludarabina

### 3.9.4 DECH crônica

A DECH crônica foi classificada de acordo com os critérios estabelecidos pelo Consenso do *NIH* Norte Americano (FILIPOVICH et al., 2005; JAGASIA et al., 2015) e foi dividida em leve, moderada ou grave de acordo com a quantidade e intensidade dos órgãos envolvidos.

### 3.9.5 Hipotireoidismo

A função tireoidiana foi avaliada por meio dos níveis séricos de TSH e T4 livre. No CHC-UFPR, o valor normal para o TSH é 0,35-4,94 µUI/mL e para o T4 livre é 0,7-1,48 ng/dL. O hipotireoidismo primário foi diagnosticado bioquimicamente pela concentração sérica de TSH  $\geq$  5,0 µUI/mL na presença de níveis baixos do T4 livre. O hipotireoidismo subclínico foi diagnosticado bioquimicamente pela concentração sérica de TSH  $\geq$  5,0 µUI/mL na presença de níveis normais do T4 livre (ISHIGURO et al., 2009; BAJWA et al., 2012; SHALITIN et al., 2018).

Os pacientes não realizaram ultrassonografia de tireoide, portanto não foi avaliada a presença de nódulos tireoidianos.

### 3.9.6 Função gonadal

A puberdade foi definida como a fase da adolescência onde ocorre o aparecimento e desenvolvimento das características sexuais secundárias e foi

considerada normal quando ocorreu entre os 9 e 14 anos nos meninos e entre os 8 e 13 anos nas meninas. A determinação do estágio puberal foi baseada no desenvolvimento dos seios nas meninas e no volume testicular ( $> 4$  ml) dos meninos de acordo com os critérios de Marshall e Tanner. A puberdade precoce foi definida como o aparecimento dos caracteres sexuais antes dos oito anos de idade nas meninas e dos nove anos de idade nos meninos. A puberdade tardia ou atraso da puberdade foi definida nas meninas como a ausência de caracteres sexuais secundários aos 13 anos ou há mais de cinco anos em puberdade sem menarca e nos meninos como a ausência de caracteres sexuais secundários aos 14 anos ou sem maturação completa após 4,5 anos do início da puberdade (ROSENFIELD et al., 2008; ALLEWELT et al., 2016; SHALITIN et al., 2018).

A função gonadal normal foi definida pela ocorrência espontânea da puberdade, menstruação regular nas meninas e níveis normais para a idade de LH ou FSH. O eixo hipotálamo-hipofisário foi avaliado através da dosagem dos níveis séricos de FSH e LH e a avaliação clínica da puberdade através dos critérios de Tanner. Hipogonadismo secundário à disfunção gonadal (hipergonadotrófico) foi definido como um FSH basal maior do que 15 UI/L com um LH basal maior do que 10 UI/L nos meninos ou maior do que 20 UI/L nas meninas, associado a níveis baixos de estradiol nas meninas e de testosterona nos meninos ou a necessidade de reposição de hormônios sexuais (SHALITIN et al., 2006; ISHIGURO et al., 2009; BAJWA et al., 2012).

A fertilidade foi avaliada nos pacientes com idade maior ou igual a 16 anos. Nas mulheres pesquisou-se história de gestação, nos homens espermograma e histórico de filhos.

### 3.9.7 Baixa estatura

A estatura foi verificada com estadiômetro de parede (Harpender-Holtain) e foi classificada com o escore de desvio-padrão para idade e sexo de acordo com as curvas da OMS adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil. Baixa estatura foi definida como estatura  $< -2$  desvio-padrão (DP) (ISHIGURO et al., 2009; BAJWA et al., 2012; SHALITIN et al., 2018).

### 3.9.8 Diabetes

Diabetes tipo 2 foi definida como glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL, uma hemoglobina A1c  $\geq 6,5\%$ , uma dosagem de glicose plasmática  $\geq 200$  mg/dL de 2ª hora durante um teste oral de tolerância a glicose, ou uma dosagem de glicemia em jejum  $\geq 200$  mg/dL em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crises de hiperglicemia (SHALITIN et al., 2006; DEFILIPP et al., 2016; SHALITIN et al., 2018).

### 3.9.9 Fatores de risco e complicações cardiovasculares

As complicações cardíacas incluíram qualquer disfunção cardíaca, doença valvular do coração e arritmias cardíacas (TICHELLI; BHATIA; SOCIÉ, 2008; MAJHAIL et al., 2012; ARMENIAN et al., 2017; ATILLA et al., 2017). As complicações cardiovasculares incluíram doenças que alteraram a rede vascular arterial como acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, doença arterial coronariana crônica, dor isquêmica na perna ou gangrena (TICHELLI; BHATIA; SOCIÉ, 2008; MAJHAIL et al., 2012; ARMENIAN et al., 2017; ATILLA et al., 2017). Os fatores de riscos cardiovasculares incluídos foram hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica (NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; ARMENIAN; CHOW, 2014; ARMENIAN et al., 2017; BATTIWALLA; TICHELLI; MAJHAIL, 2017; CHOW et al., 2017).

#### 3.9.9.1 Hipertensão arterial

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como pressão arterial sistólica ou diastólica  $> 95^{\circ}$  percentil para idade, sexo e altura, nas crianças, em pelo menos duas visitas separadas e utilizando *cuff* de tamanho adequado para a criança. Nos adultos, foi definida como pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, em duas visitas separadas, ou tratamento medicamentoso para HAS (BAJWA et al., 2012; BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012; DEFILIPP et al., 2016; SHALITIN et al., 2018).

### 3.9.9.2 Dislipidemia

Dislipidemia nas crianças foi definida como níveis específicos para idade e sexo de triglicerídeos >95° percentil e/ou LDL (low-density-lipoprotein) colesterol >95° percentil e/ou HDL (high-density-lipoprotein) colesterol <10° percentil. Nos adultos foi definida como níveis séricos de triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL, ou HDL colesterol < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres (BAJWA et al., 2012; DEFILIPP et al., 2016; SHALITIN et al., 2018).

### 3.9.9.3 Síndrome metabólica

Síndrome metabólica foi definida conforme os critérios do NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) de 2005, com os critérios modificados para adolescentes (12 a 19 anos), em que qualquer três ou mais dos cinco critérios propostos estiverem presentes identificam a doença, conforme descrito no Quadro 4 (BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012; DEFILIPP et al., 2016).

QUADRO 4 – CRITÉRIO DO *NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM'S ADULT TREATMENT PANEL III* -ATP III PARA SÍNDROME METABÓLICA

CRITÉRIOS	ADULTOS	ADOLESCENTES
Triglicerídeos	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 110$ mg/dL
HDL colesterol		
Homens	< 40 mg/dL	$\leq 40$ mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL	$\leq 40$ mg/dL
Obesidade abdominal (circunferência abdominal)		
Homens		
Mulheres	$\geq 102$ cm	$\geq 90^{\circ}$ percentil
	$\geq 88$ cm	$\geq 90^{\circ}$ percentil
Nível glicose	$\geq 100$ mg/dL	$\geq 100$ mg/dL
Pressão arterial	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 90^{\circ}$ percentil

FONTE: Adaptada de BAKER (2012).

### 3.9.10 Avaliação da nutrição

O peso foi verificado em balança digital da Welmy R/I-W200 (peso de 2kg-200 kg com medidas de 0,100 kg). O IMC foi calculado com o peso em quilogramas e dividido pela altura ao quadrado em metros. Para classificar os valores do IMC até a idade de 19 anos, este foi colocado nas curvas da OMS (escores-z) conforme o sexo

e definido em: baixo peso quando o valor estivesse abaixo do -2 DP, eutrófico quando entre o -2 DP até o +1 DP, sobrepeso entre o +1 DP até o +2 DP e obeso quando acima do +2 DP. Para adultos com idade  $\geq 20$  anos, o IMC foi classificado conforme a OMS em: baixo peso quando o valor encontrado foi menor de 18,5, eutrófico entre 18,5 e menor de 25, sobrepeso quando maior ou igual a 25 e menor que 30 e obeso quando maior ou igual a 30 (MAJHAIL et al., 2009; PARIS et al., 2012; CHOW et al., 2014).

### 3.9.11 Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida para crianças de 5 a 17 anos foi avaliada por meio do questionário PedsQL<sup>TM</sup> versão 4.0 – Português (Brasil), sendo possível utilizá-lo para pacientes com distúrbios de saúde crônico ou em crianças saudáveis. Este instrumento possui 23 itens que abordam as dimensões física (8 itens), emocional (5 itens), social (5 itens) e escolar (5 itens). O questionário para as crianças inclui as seguintes faixas etárias: 5-7 anos, 8-12 anos e 13-18 anos. As questões indagam ao indivíduo o quanto cada item representou um problema no último mês, com uma escala de respostas de cinco opções (0- nunca é um problema; 1- quase nunca é um problema; 2- algumas vezes é um problema; 3- frequentemente é problema; 4- quase sempre é um problema). Perguntas negativas são pontuadas inversamente em uma escala de 0 -100 (0 - 100; 1 - 75; 2 - 50; 3 - 25; 4 - 0); assim, quanto maior o escore (a pontuação), melhor a qualidade de vida. O instrumento foi aplicado com a ajuda da pesquisadora (Anexos 1, 2 e 3) (VARNI, LIMBERS, BURWINKLE, 2007; SOUZA et al., 2014).

A qualidade de vida para adultos de 18 anos ou mais foi avaliada por meio do questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.0 em português (Anexo 4). Este questionário possui 30 itens compostos de escalas com múltiplos itens e de itens isolados que refletem a multidimensionalidade da qualidade de vida. Ele incorpora 5 escalas funcionais de itens múltiplos (física, desempenho de papel, emocional, cognitiva e social) e uma escala de saúde global e qualidade de vida. Escores maiores nestas escalas indicam melhor função. Três escalas de sintomas avaliam fadiga, dor, náusea e vômito, e 6 itens isolados avaliam sintomas geralmente relatados por pacientes com câncer (dispneia, distúrbios do sono, perda de apetite, diarreia, constipação e impacto financeiro). Escores maiores na escala de sintomas

e nos itens isolados representam piores sintomas ou prejuízos. O instrumento foi aplicado pela pesquisadora (AARONSON et al., 1993; CLAVERT et al., 2017).

#### 3.9.12 Avaliação de sobrevida global e mortalidade

A sobrevida global foi calculada a partir dos dois anos completos após a data do TCTH até a data do óbito ou do último contato.

Mortes naqueles pacientes que apresentaram recaída da doença em qualquer tempo foram consideradas a recaída como causa do óbito. Mortes em pacientes com DECH ativa ou durante o tratamento ativo para DECH foram consideradas como resultados da DECH, mesmo se ocorreram outras complicações. Óbitos como resultado de infecções incluíram somente aquelas infecções que ocorreram sem DECH ativa ou em tratamento (WINGARD et al., 2011).

#### 3.9.13 Outras definições

Quanto às recomendações para a atividade física para saúde a OMS recomenda para crianças de 5 a 17 anos de idade fazer pelo menos 60 minutos de atividade física de intensidade moderada a vigorosa todos os dias, e para pessoas de 18 a 64 anos de idade fazer pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada por semana, ou pelo menos 75 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa por semana ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada a vigorosa.

A avaliação da densidade mineral óssea foi realizada por meio da DEXA e osteopenia foi definida como escore z entre -1 e -2 DP e osteoporose como escore z abaixo do -2DP em pelo menos um local (PERKINS et al., 2007). A DEXA não foi realizada como exame de rotina no pós-transplante, sendo realizada em apenas seis pacientes.

As outras complicações foram pesquisadas nos prontuários dos pacientes ou através do relato dos mesmos.

### 3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

A revisão do prontuário, a coleta de dados, o exame físico do paciente e a aplicação do questionário de qualidade de vida foram realizados pela própria pesquisadora. O questionário foi respondido pelo próprio paciente ou quando idade não condizente com o solicitado através da ajuda da pesquisadora.

Os pacientes foram pesados em balança digital da Welmy R/I-W200 (peso mínimo de 2kg-200kg com medidas de 0,100kg), sem sapatos, e apenas com calça e blusas leves. A estatura foi verificada através de estadiômetro de parede (Harpenden-Holtain) e sem sapatos. A pressão arterial foi aferida por esfigmomanômetro de mercúrio. A circunferência abdominal foi medida por fita métrica de 150 cm. Todos esses dados foram verificados pela pesquisadora do estudo.

### 3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram coletados pela pesquisadora em questionário de papel e após colocados em planilha Excel pela própria pesquisadora a cada 20 pacientes incluídos no estudo.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas).

A avaliação da associação entre variáveis demográficas e clínicas e a sobrevida do paciente foi feita usando-se o teste de Log-rank. Para DECH crônica e recaída foram ajustados modelos de regressão de Cox considerando-se estas variáveis como tempo dependentes. A análise multivariada foi feita ajustando-se os modelos de Regressão de Cox, seguidos do teste de Wald. A medida de associação estimada foi a *hazard ratio*.

A avaliação da associação entre variáveis demográficas e clínicas e o tempo até a ocorrência de recaída e da DECH crônica foi feita usando-se o modelo de Fine e Gray, considerando-se o óbito como risco competitivo. A medida de associação

estimada foi a *subdistribution hazard ratio* (SHR) e o teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável.

A avaliação da associação entre variáveis quantitativas e a presença de complicações foi feita usando-se o teste t de Student para amostras independentes. Variáveis categóricas foram analisadas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Para a análise multivariada foram ajustados modelos de Regressão logística e usado o teste de Wald para avaliação da significância das variáveis. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR).

A associação entre variáveis quantitativas e os escores de qualidade de vida foi avaliada estimando-se coeficientes de correlação de Spearman. Para a comparação de dois grupos definidos por sexo e tipo de doador, DECH crônica e estágio da DECH foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados de análise descritiva e análise de sobrevida global foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY:IBM Corp. Os demais dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

### 3.13 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, CAAE: 49209015.6.0000.0096, e aprovado no dia 08 de outubro de 2015 (Anexo 5), assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndices 2 e 3) e o Termo de Assentimento (Apêndice 4).

### 3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, na ocasião da submissão do projeto.



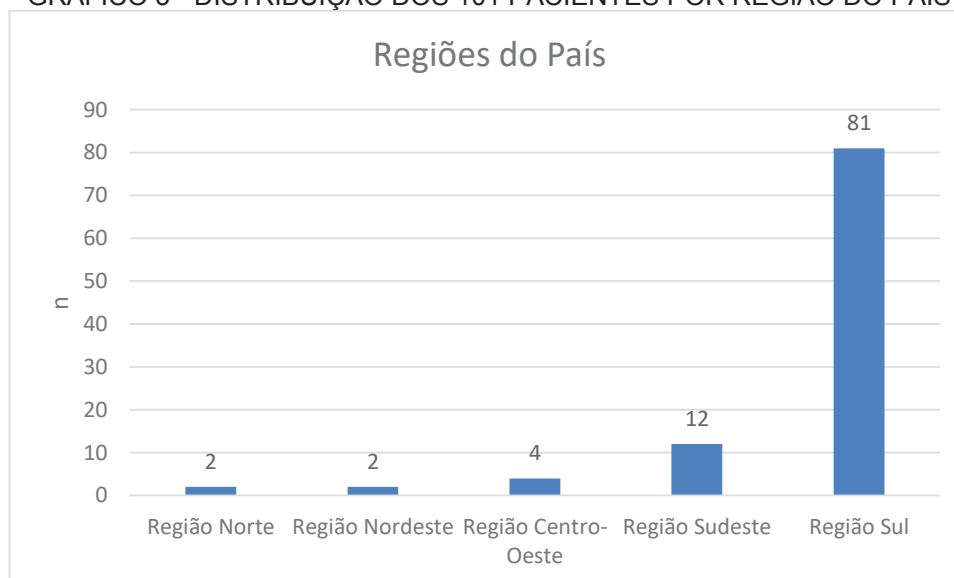
### 3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

O Complexo Hospital de Clínicas foi a única instituição participante. Não houve fornecimento de fomentos para a pesquisa.

## 4 RESULTADOS

Os 101 pacientes que sobreviveram mais de dois anos após o TCTH que fizeram parte deste estudo foram transplantados entre 09/1984 e 12/2015 e a data de fechamento da análise foi em 08/02/2018, sendo que foram provenientes de todas as regiões geográficas do Brasil e sua distribuição encontra-se no Gráfico 3.

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR REGIÃO DO PAÍS

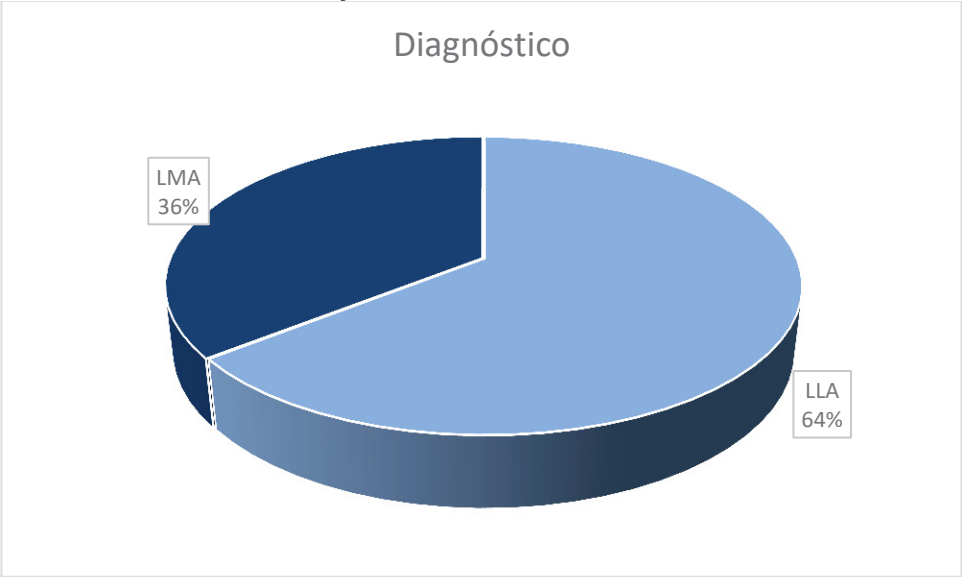


FONTE: O autor (2019).

A média de idade no diagnóstico foi de 7,4 anos  $\pm$  4,5 anos, variando de 0,17 anos a 16,6 anos, com mediana de 7,1 anos. Dos 101 pacientes, 65 eram do sexo masculino (64,4%) e 36 do sexo feminino (35,6%). Quanto à raça, 87 pacientes (86,1%) eram brancos, 10 (9,9%) negros e 4 (4,0%) orientais.

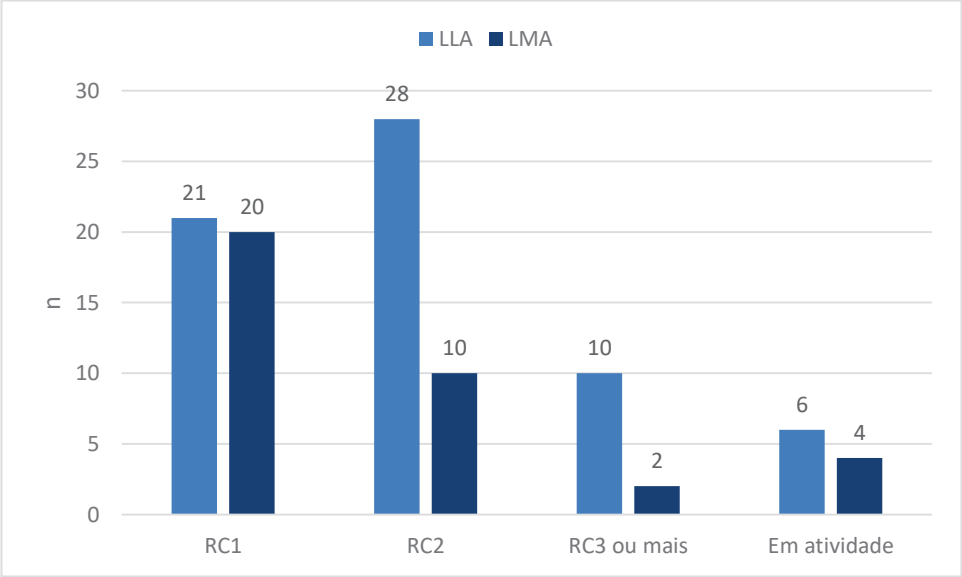
Quanto ao diagnóstico, 65 (64,4%) pacientes tinham o diagnóstico de LLA e 36 (35,6%) de LMA (Gráfico 4). O Gráfico 5 mostra a fase da doença em que o paciente foi transplantado e o Gráfico 6 o risco padrão para a recaída no momento do TCTH, sendo que 79 (78,2%) pacientes foram transplantados com risco padrão para recaída e 22 (21,8%) com alto risco para recaída.

GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR DIAGNÓSTICO



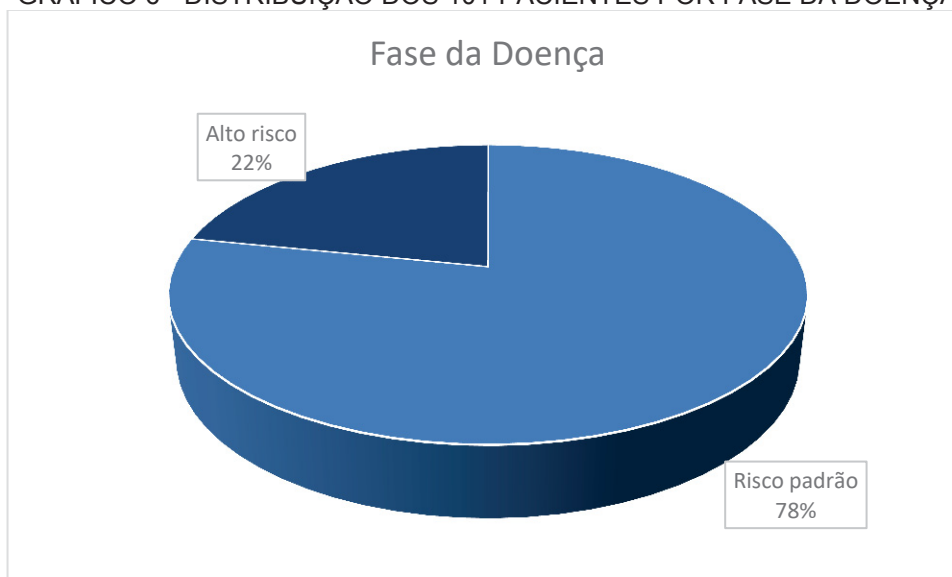
FONTE: O autor (2019).  
NOTA: LLA: Leucemia Linfóide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES QUANTO AO ESTÁDIO DA DOENÇA



FONTE: O autor (2019).  
NOTA: LLA: Leucemia Linfóide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda;  
RC: Remissão Clínica.

GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR FASE DA DOENÇA



FONTE: O autor (2019).

Quanto às transfusões de hemocomponentes prévias ao TCTH, 100 (99,0%) pacientes foram transfundidos antes do transplante, sendo que 51 pacientes transfundiram até 20 unidades, 32 mais de 20 unidades e 17 não tinham informação no prontuário quanto ao número de transfusões.

Na época da realização do transplante, a média de idade do paciente foi 10,6 anos  $\pm$  4,1 anos, variando de 1,4 anos a 17,9 anos, com mediana de 10,8 anos. A maioria dos pacientes (80,2%) tinha um doador compatível aparentado ou não aparentado. Outras características do paciente, do doador e do tipo do transplante estão descritos a seguir (Tabela 1).

O número de células totais infundidas variou de 1,66 a  $10,70 \times 10^8$  /kg (Mediana:  $3,83 \times 10^8$  /kg) nos transplantes de medula óssea, de 1,92 a  $12,80 \times 10^7$  /kg (Mediana:  $4,33 \times 10^7$  /kg) nos transplantes de sangue de cordão umbilical e de 1,27 a  $34,60 \times 10^8$  /kg (Mediana:  $11,43 \times 10^8$  /kg) nos transplantes de células-tronco periféricas.

Trinta e nove pacientes (38,9%) foram transplantados entre 1984-2005 e 62 pacientes (61,4%) entre 2006-2015 (Gráfico 7). A mediana do tempo de acompanhamento do período de 1984-2005 foi de 12,5 anos (2,24 - 28,7 anos) e do período de 2006 a 2015 foi de 5,7 anos (2,0 - 11,1 anos). A mediana total do tempo de seguimento foi de 5,9 anos (2,0 - 29,0 anos).

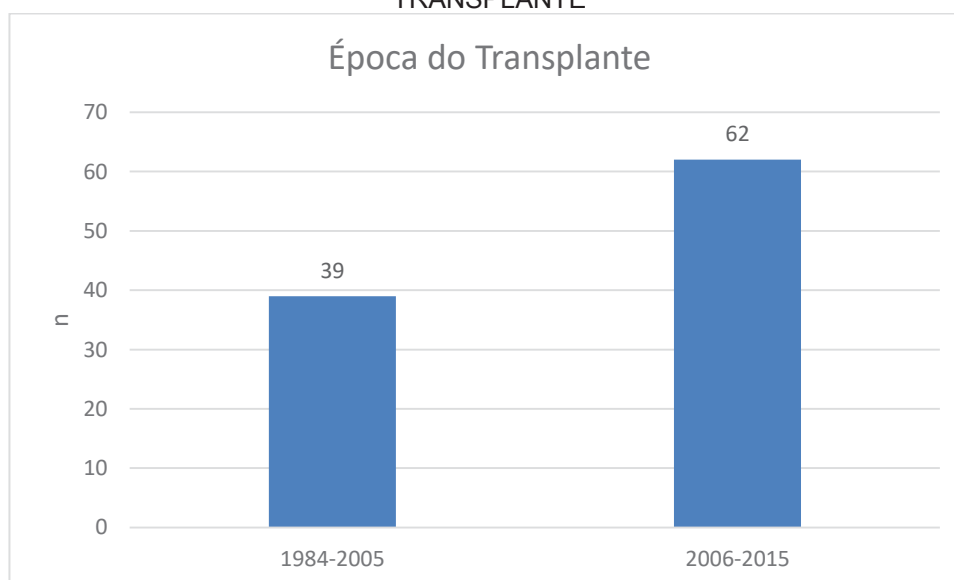
TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DO TRANSPLANTE NOS 101 PACIENTES

VARIÁVEIS	n	%
Tipo de doador		
Aparentado	53	52,5
Não aparentado	48	47,5
Fonte de células-tronco		
Medula óssea	79	78,2
Sangue de cordão umbilical	17	16,8
Sangue periférico	5	5,0
Compatibilidade HLA		
Sem Incompatibilidade	81	80,2
Com Incompatibilidade	20	19,8
CMV IgG paciente e CMV IgG doador		
Positivo/ Positivo	50	49,5
Positivo/ Negativo	25	24,8
Negativo/ Positivo	8	7,9
Negativo/ Negativo	10	9,9
Não realizado do paciente e/ou doador	8	7,9
Incompatibilidade ABO		
Não	62	61,4
Sim	39	38,6
Sexo do doador e sexo do receptor		
Sem diferença entre sexo	56	55,4
Doador feminino/ Receptor masculino	24	23,8
Doador masculino/ Receptor feminino	21	20,8

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CMV: Citomegalovírus.

GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS 101 PACIENTES POR ÉPOCA DO TRANSPLANTE



FONTE: O autor (2019).

#### 4.1 ANÁLISE DO QUIMERISMO PÓS-TCTH

Antes de 1995, a análise inicial do quimerismo foi feita por meio da citogenética de medula óssea (quando existia diferença entre o sexo do paciente e doador) ou tipagem sanguínea, no caso de incompatibilidade ABO. Dos 101 pacientes, 89 pacientes tiveram a análise do quimerismo realizada por VNTR ou STR durante o período do estudo, sendo que cinco pacientes apresentaram ausência de células do doador e 84 pacientes apresentaram quimerismo completo. Dos cinco pacientes que apresentaram ausência de células do doador, apenas dois foram submetidos a um novo transplante, sendo que um apresentou quimerismo completo após um segundo transplante e outro apresentou quimerismo completo após o terceiro transplante. Os três pacientes restantes apresentaram recuperação autóloga e não foram submetidos a um novo transplante, sendo que dois pacientes estavam vivos e com hemograma normal até sua inclusão no estudo e um paciente apresentou recidiva da doença após seis anos do transplante evoluindo para óbito logo após o diagnóstico.

Em doze pacientes não foi realizada nenhuma análise do quimerismo por meio do VNTR ou STR. Neste grupo de pacientes, quatro tiveram DECH (um DECH aguda grau 2, dois DECH crônica moderada e um DECH crônica grave) e um converteu para a tipagem sanguínea do doador. Os outros sete pacientes, apesar da normalização do hemograma, não tiveram nenhuma avaliação que comprovasse a pega do enxerto.

#### 4.2 SOBREVIDA GLOBAL

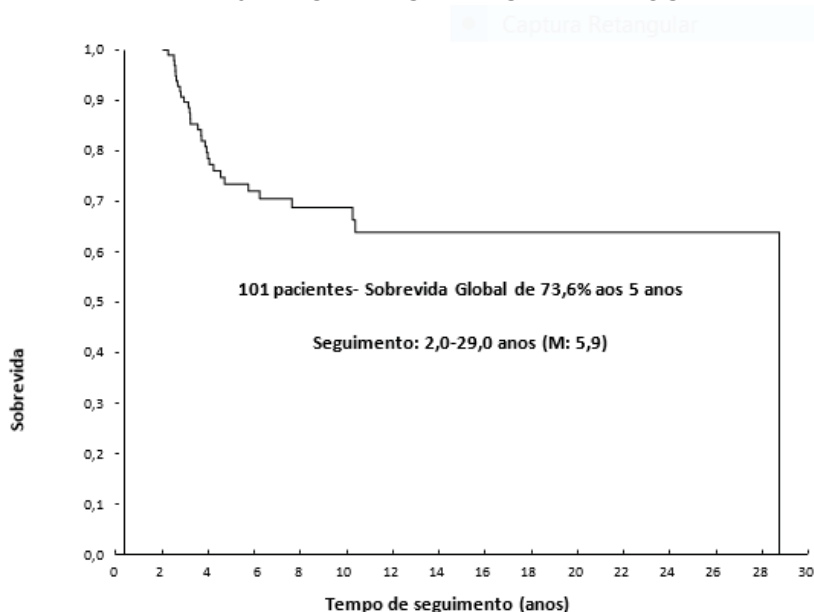
A mediana da sobrevida global dos 101 pacientes foi de 5,9 anos variando entre 2,0 a 29,0 anos. Neste grupo a probabilidade de sobrevida aos 5 anos foi de 73,6%, (IC 95% 63,2% - 81,5%), aos 10 anos de 68,9% (IC 95% 57,7% - 77,7%) e aos 15 anos de 63,7% (IC 95% 50,9% - 74,0%). Setenta e um pacientes continuam vivos e a mediana de acompanhamento foi de 7,7 anos (2,0 a 28,0 anos). A curva de sobrevida global está ilustrada no Gráfico 8.

Na Tabela 2, estão apresentados os fatores que influenciaram a sobrevida global de acordo com a análise univariada.

Outros fatores como número de transfusões prévias  $\leq 20$  ou  $> 20$  unidades, CMV do paciente IgG reagente ou não reagente, diferença entre o sexo do paciente e do doador, incompatibilidade ABO e número de células totais infundidas não afetaram de maneira significativa a sobrevida global ( $p > 0,05$ ).

Na análise multivariada, a ICT não afetou de maneira significativa a sobrevida global ( $p > 0,05$ ). Já a doença, fase da doença, o regime de condicionamento, a profilaxia da DECH e a recaída influenciaram de maneira negativa a sobrevida do paciente, tanto na análise univariada e multivariada. A taxa de morte foi 5,54 vezes maior no paciente que transplantou por LMA e 2,78 vezes maior no paciente que transplantou na fase de alto risco para recaída. A taxa de morte foi 4,08 vezes maior no paciente que recebeu como regime de condicionamento a CFA associada ao BU (todos os pacientes que receberam este condicionamento transplantaram por LMA) e 3,38 vezes maior no paciente que fez somente CSA para profilaxia da DECH (sete pacientes). Os intervalos de confiança amplos para a recidiva ocorrem em função do pequeno número de casos nas classificações das variáveis e também dos óbitos. Os resultados estão descritos na Tabela 3. A variável época do TCTH não foi incluída por estar associada a outras variáveis e representar a evolução da conduta clínica dos transplantes.

GRÁFICO 8 - SOBREVIDA GLOBAL APÓS DOIS ANOS DE TRANSPLANTE NOS 101 PACIENTES TRANSPLANTADOS



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste Estatístico: Teste de Log-rank.

TABELA 2 - ANÁLISE UNIVARIADA DA SOBREVIDA GLOBAL

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	n	ÓBITO n (%)	TEMPO MEDIANO DE SOBREVIDA (anos)	p*
Sexo	Feminino	36	11 (30,6)	3,5	0,68
	Masculino	65	19 (29,2)	3,7	
Idade	< 10 anos	40	11 (27,5)	3,7	0,69
	≥ 10 anos	61	19 (31,2)	3,5	
Doença	LLA	65	12 (18,5)	4,5	< 0,01
	LMA	36	18 (50,0)	3,2	
Fase da doença	Risco padrão	79	19 (24,1)	4,0	0,01
	Alto risco	22	11 (50,0)	2,8	
Tipo de doador	AP	53	18 (34,0)	3,2	0,81
	NAP	48	12 (25,0)	3,9	
Fonte de células	MO	79	27 (34,2)	3,2	0,07**
	SCU	17	3 (17,7)	6,2	
	SP	5	0 (0)	-	
Regimes de condicionamento	CFA + ICT	45	10 (22,2)	4,1	0,01
	CFA + ICT + GAT	26	6 (23,1)	5,0	
	CFA + BU	20	9 (45,0)	3,2	
	Outros	10	5 (50,0)	2,6	
ICT	Não	27	12 (44,4)	3,2	0,03
	Sim	74	18 (24,3)	3,9	
Profilaxia da DECH	CSA + MTX	83	22 (26,5)	3,4	0,04
	CSA + CTC	11	3 (27,3)	6,2	
	CSA	7	5 (71,4)	2,9	
Época do transplante	1984-2005	19	9 (48,7)	3,2	0,02
	2006-2015	62	11 (17,7)	3,9	
DECH Crônica	Não	79	23 (29,1)	3,5	0,97
	Sim	22	7 (31,8)	3,7	
Recidiva	Não	73	5 (6,9)	10,2	< 0,001
	Sim	28	25 (89,3)	3,2	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: LLA: Leucemia Linfóide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado; MO: Medula Óssea; SC: Sangue de Cordão Umbilical, SP: Sangue Periférico; CFA: Ciclofosfamida; ICT: Irradiação Corporal Total; GAT: Globulina Anti-timocítica; BU: Bussulfano; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; CSA: Ciclosporina; MTX: Metotrexato; CTC: Corticosteroide. \*\* Comparação: MO x SC

Teste Estatístico: \*Modelo de Regressão de Cox considerando-se variável tempo dependente (DECH Crônica e Recaída); Teste de Log-rank (variáveis categóricas).



TABELA 3 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE TIVERAM IMPACTO NA SOBREVIDA

VARIÁVEL	CLASSIF	p	HR	IC 95%
Doença	LLA	<b>&lt; 0,01</b>	5,54	1,72-17,8
	LMA			
Fase da doença	Risco padrão	<b>0,01</b>	2,78	1,21-6,37
	Alto risco			
Condicionamento	CFA + ICT	0,26	1,92	0,61 – 6,11
	CFA + ICT + GAT			
	CFA + BU	<b>&lt; 0,01</b>	4,08	1,43 – 11,68
	Outros	0,05	3,07	1,00 – 9,48
Profilaxia da DECH	CSA + MTX	0,41	0,58	0,16 – 2,15
	CSA + CTC			
	CSA	<b>0,03</b>	3,38	1,09 – 10,44
Recaída	Não	<b>&lt; 0,001</b>	101,1	30,1 – 340,0
	Sim			

FONTE: O autor (2019).

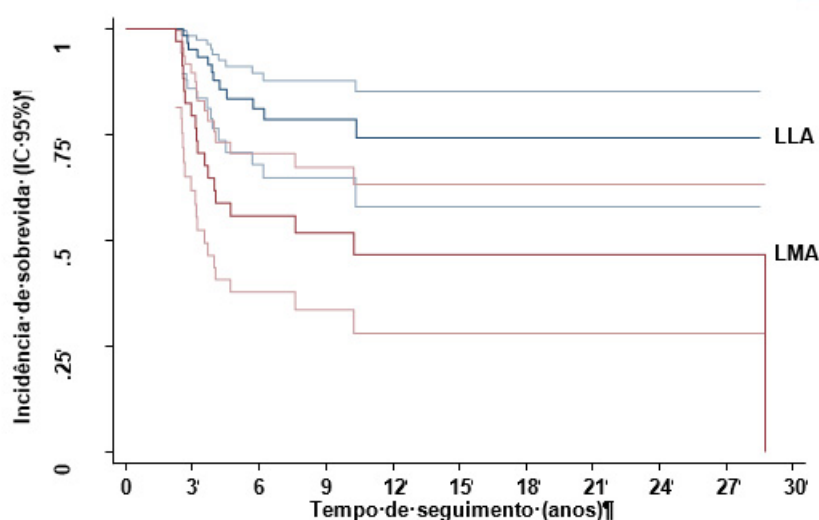
NOTA: CLASSIF: Classificação; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; LLA: Leucemia Linfóide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda; CFA: Ciclofosfamida; ICT: Irradiação Corporal Total; GAT: Globulina Anti-Timocítica; BU: Busulfano; DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro; CSA: Ciclosporina; MTX: Metotrexato; CTC: Corticosteroide.

Teste Estatístico: Modelo de Regressão de Cox e teste de Wald,  $p < 0,05$ .

Observação: os intervalos de confiança amplos ocorrem em função do pequeno número de casos nas classificações das variáveis e, também, dos óbitos. Estes resultados devem ser discutidos com cautela, pois intervalos amplos podem ser entendidos como pouco precisos.

O Gráfico 9 ilustra a sobrevida global dos pacientes em relação ao diagnóstico no momento do transplante.

GRÁFICO 9 - SOBREVIDA GLOBAL APÓS DOIS ANOS DE TRANSPLANTE NOS 101 PACIENTES TRANSPLANTADOS EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO



FONTE: O autor (2019).

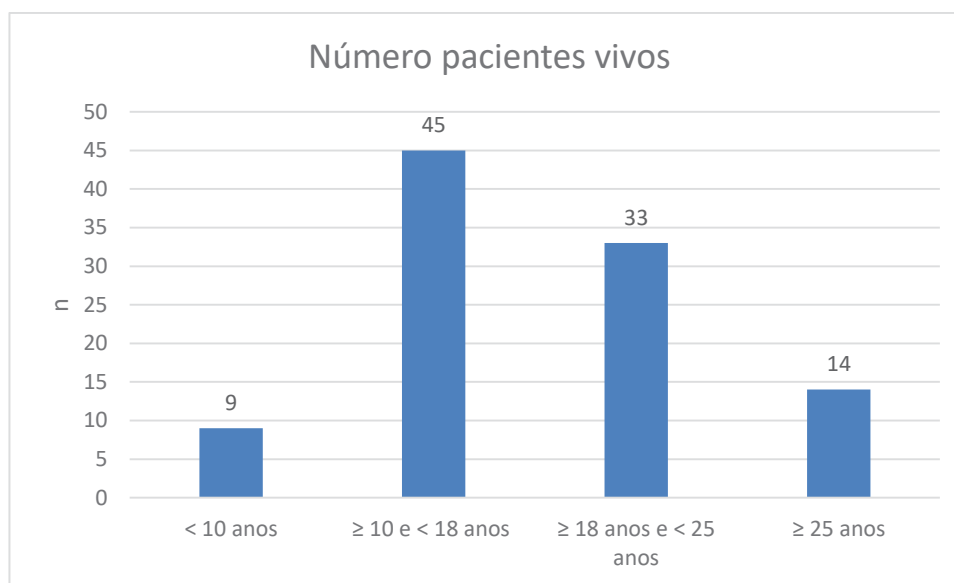
NOTA: LLA: Leucemia Linfóide Aguda. LMA: Leucemia Mieloide Aguda

Teste Estatístico: Teste de Log-rank.

Na data do último contato ou óbito a idade dos pacientes variou de 3 a 39 anos com uma mediana de 17,5 anos.

No Gráfico 10 observa-se a divisão dos 71 pacientes vivos de acordo com a faixa etária na data do último contato.

GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES VIVOS APÓS 2 ANOS DE TRANSPLANTE DE ACORDO COM A IDADE NA DATA DO ÚLTIMO CONTATO



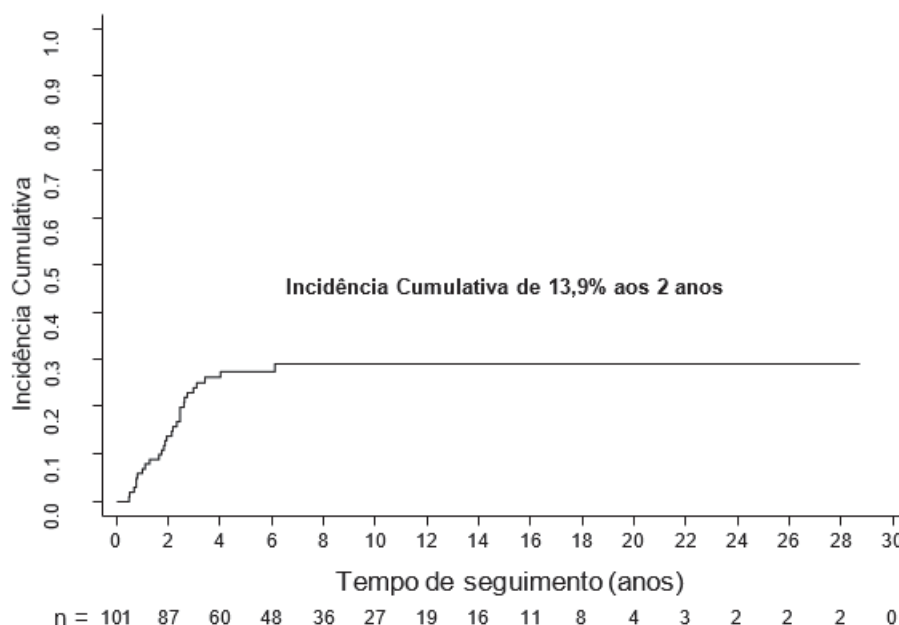
FONTE: O autor (2019).

### 4.3 RECAÍDA

Dos 101 pacientes analisados, 28 pacientes (27,7%) apresentaram recaída da doença após o transplante, variando de 0,49 a 6,11 anos (mediana de 2,03 anos). Catorze pacientes apresentaram recaída antes dos dois anos do transplante e 12 foram a óbito pela recidiva da doença. Os outros 14 pacientes apresentaram recidiva da doença após os dois anos de TCTH, variando de 2,15 a 6,11 anos (mediana de 2,7 anos). Treze pacientes apresentaram recaída entre 2 a 5 anos e um paciente após os cinco anos de transplante, sendo que 13 foram a óbito, todos pela recidiva da doença.

A incidência cumulativa da recidiva da doença foi de 13,9% (IC 95% 7,1% - 20,6%) aos dois anos pós-transplante, conforme a curva descrita no Gráfico 11. Nesta análise foram incluídos todos os pacientes que apresentaram recidiva antes dos dois anos do TCTH e que estavam vivos nesta data.

GRÁFICO 11 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE RECIDIVA DA DOENÇA



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste Estatístico: Modelo de Fine e Gray.

Na Tabela 4 está descrita a análise univariada dos fatores que foram significativos em relação à incidência da recidiva da doença.

TABELA 4 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A INCIDÊNCIA DE RECIDIVA DA DOENÇA

VARIÁVEL	CLASSIF	n	RECIDIVA n (%)	TEMPO MEDIANO OCORRÊNCIA DE RECIDIVA (anos)	p*	SHR (IC95%)
Época do transplante	1984-1995	39	17 (43,6)	2,45	<b>0,01</b>	2,51 (1,17 – 5,39)
	2006-2015	62	11 (17,7)	1,09	-	-
Doença	LLA	65	13 (20,0)	1,84	<b>0,03</b>	2,27 (1,08 – 4,75)
	LMA	36	15 (41,7)	2,17		
Fase da doença	Risco padrão	79	17 (21,5)	2,45	<b>&lt; 0,01</b>	3,09 (1,41 – 6,74)
	Alto risco	22	11 (50,0)	1,27		

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; SHR: *Subdistribution Hazard Ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%; LLA: Leucemia Linfóide Aguda; LMA: Leucemia Mieloide Aguda.Teste Estatístico: Modelo de Fine e Gray considerando-se óbito como risco competitivo, teste de Wald,  $p < 0,05$ .

Na análise univariada, outros fatores como idade ( $< 10$  anos e  $\geq 10$  anos), sexo, incompatibilidade ABO, CMV IgG paciente, tipo de doador, fonte de células-tronco, sexo doador/receptor não afetaram de maneira significativa a incidência de

recidiva da doença. A ocorrência da DECH aguda ou crônica também não afetou de maneira significativa a incidência da recaída da doença ( $p = 0,21$ ).

Na análise multivariada, a fase da doença na época do transplante afetou de modo significativo à incidência de recidiva daqueles pacientes que sobreviveram mais de dois anos, sendo que os pacientes que transplantaram com alto risco para recidiva apresentam um risco 3,15 vezes maior e os pacientes com diagnóstico de LMA apresentaram um risco 2,33 vezes maior de recaída (Tabela 5).

TABELA 5 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM A INCIDÊNCIA DE RECIDIVA DA DOENÇA

VARIÁVEL	CLASSIFICAÇÃO	p*	SHR (IC95%)
Época do transplante	1984-2005	0,15	1,82 (0,80 – 4,17)
	2006-2015	-	-
Doença	LLA	<b>0,03</b>	2,33 (1,08 – 5,03)
	LMA		
Fase da doença	Risco Padrão	<b>&lt; 0,01</b>	3,15 (1,40 – 7,09)
	Alto Risco		

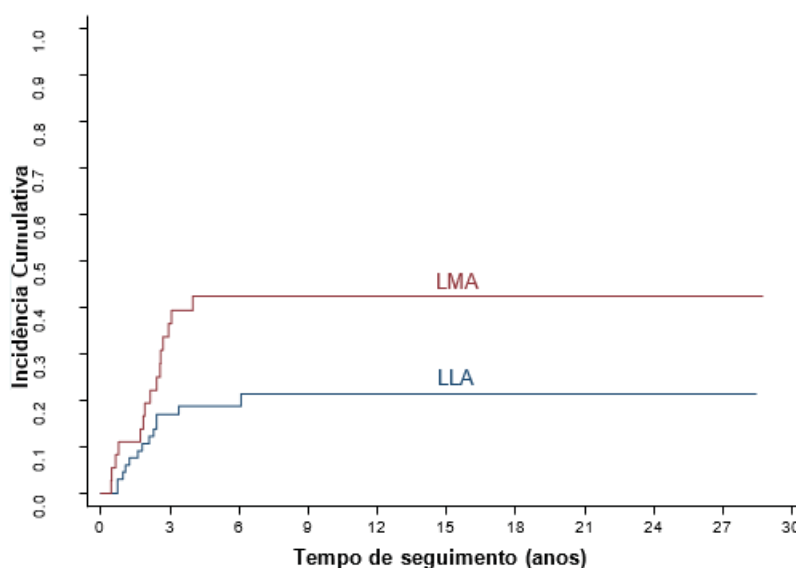
FONTE: O autor (2019).

NOTA: SHR: *Subdistribution Hazard Ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança 95%.

Teste Estatístico: Modelo de Fine e Gray considerando-se óbito como risco competitivo, teste de Wald,  $p < 0,05$ .

Os Gráficos 12 e 13 revelam a incidência cumulativa da recaída conforme o diagnóstico e a fase da doença na época do transplante.

GRÁFICO 12 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE RECIDIVA DA DOENÇA CONFORME O DIAGNÓSTICO

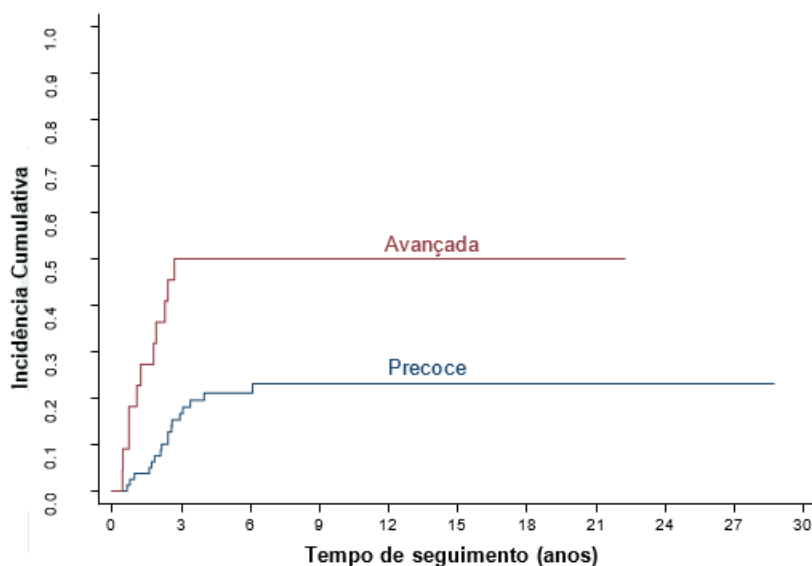


FONTE: O autor (2019).

NOTA: LLA: Leucemia Linfóide Aguda. LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

Teste Estatístico: Modelo de Fine e Gray.

GRÁFICO 13 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE RECIDIVA DA DOENÇA CONFORME A FASE DA DOENÇA



FONTE: O autor (2019).

NOTA: Teste Estatístico: Modelo de Fine e Gray.

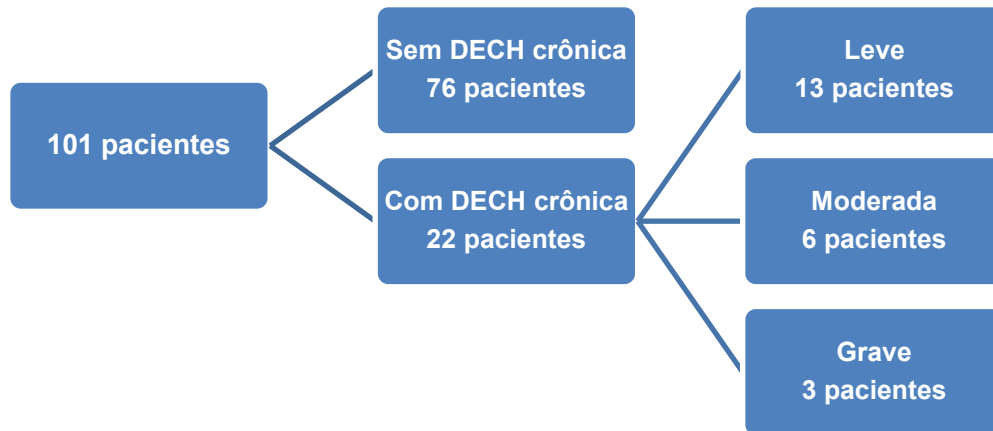
#### 4.4 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

Dos 101 pacientes analisados, 36 (35,6%) pacientes tiveram história de DECH aguda, sendo que 19 apresentaram DECH aguda grau II e 17 tiveram grau III-IV.

A DECH crônica ocorreu em 22 (21,8%) pacientes, com uma mediana de 118 dias pós-transplante (variação de 43 a 313 dias), sendo que 20 pacientes tinham história prévia de DECH aguda. Dos pacientes com DECH crônica, oito apresentavam atividade da doença ou estavam em tratamento aos dois anos de transplante.

Dos 22 pacientes com DECH crônica, sete (31,8%) tinham apenas um órgão envolvido, cinco (22,7%) tinham dois órgãos envolvidos, sete (31,8%) tinham três órgãos envolvidos e três (13,7%) tinham quatro ou mais órgãos envolvidos. O fluxograma abaixo (Fluxograma 2) ilustra a classificação da DECH crônica de acordo com os critérios globais estabelecidos pelo Instituto Nacional de Saúde Norte Americana (NIH).

FLUXOGRAMA 2 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM DECH CRÔNICA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE NORTE AMERICANA

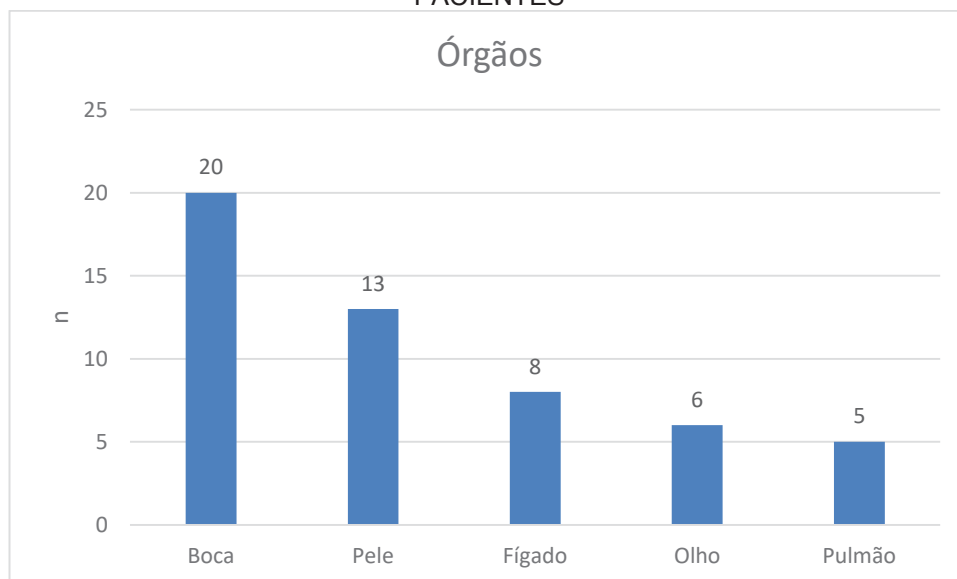


FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

Os órgãos envolvidos nos 22 pacientes que apresentaram DECH crônica estão apresentados no Gráfico 14.

GRÁFICO 14 - ÓRGÃOS ENVOLVIDOS PELA DECH CRÔNICA NOS 22 PACIENTES

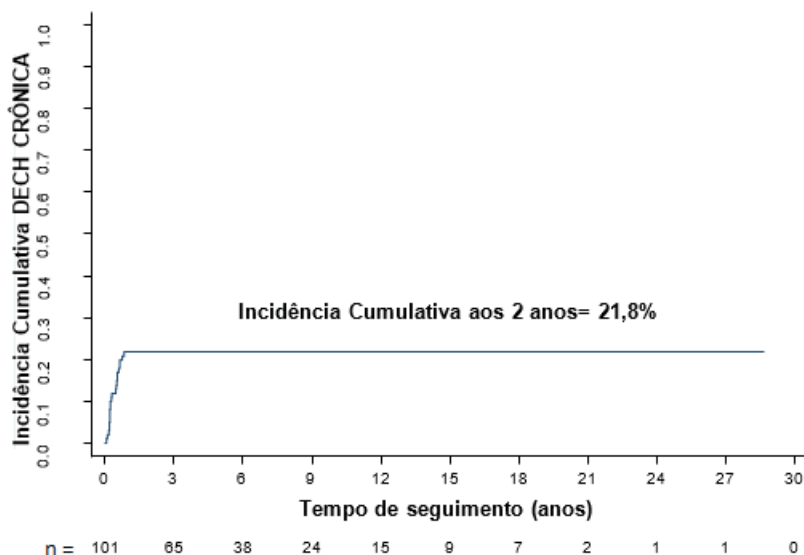


FONTE: O autor (2019).

Entre os oito pacientes que apresentavam atividade da doença ou estavam em tratamento aos dois anos de transplante, apenas três pacientes ainda estavam em uso de imunossupressão até a data do último contato ou óbito com uma mediana de uso de quatro anos pós-transplante (3 a 16 anos).

A incidência cumulativa de DECH crônica foi de 21,8% (IC 95% 13,7% - 29,8%) aos dois anos após o TCTH, conforme a curva descrita No Gráfico 15.

GRÁFICO 15 - INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE DECH CRÔNICA



FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Teste Estatístico:  
Modelo de Fine e Gray.

A Tabela 6 descreve a análise univariada dos fatores que podem influenciar a incidência da DECH crônica.

Os resultados encontrados na análise univariada indicam que nenhuma variável apresentou associação significativa com o tempo até a ocorrência de DECH crônica, sendo assim, não foi ajustado o modelo multivariado.

#### 4.5 COMPLICAÇÕES PÓS-TCTH

Dos 101 pacientes, 72 (71,3%) apresentaram alguma complicação pós-TCTH, sendo que sua distribuição está representada no Gráfico 16.

TABELA 6 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A INCIDÊNCIA DA DECH CRÔNICA

VARIÁVEL	CLASSIF	n	DECH CR n (%)	TEMPO MEDIANO ATÉ OCORRÊNCIA DE DECH CR (anos)	p*	SHR (IC95%)
Idade	< 10 anos	40	9 (22,5)	0,25	0,81	0,90 (0,39 – 2,16)
	≥ 10 anos	61	13 (21,3)	0,33		
Sexo	Feminino	36	6 (16,7)	0,41	0,36	1,54 (0,60 – 3,92)
	Masculino	65	16 (24,6)	0,29		
Época do transplante	1984-2005	39	11 (28,2)	0,54	0,28	1,63 (0,28 – 1,45)
	2006-2015	62	11 (17,7)	0,25		
Incompatibilidade ABO	Não	62	12 (19,3)	0,42	0,41	1,42 (0,61 – 3,28)
	Sim	39	10 (25,6)	0,25		
Tipo do doador	Aparentado	53	12 (22,6)	0,54	0,94	0,97 (0,42 – 2,25)
	Não Aparentado	48	10 (20,8)	0,25		
Fonte de células	Medula óssea	79	17 (21,5)	0,33	-	-
	Sangue Cordão Umb.	17	4 (23,5)	0,35		
	Sangue Periférico	5	1 (20,0)	0,23		
Transfusões prévias	≤ 20 U	51	10 (19,6)	0,54	0,49	1,39 (0,54 – 3,51)
	>20 U	32	8 (25,0)	0,25		
CMV IgG paciente	Negativo	18	3 (16,7)	0,22	0,90	1,08 (0,29 – 3,97)
	Positivo	78	15 (19,2)	0,53		
Sexo Doador/Receptor	Receptor F/	21	4 (19,1)	0,41	0,81	0,89 (0,32 – 2,48)
	Doador M					
	Receptor M/	24	5 (20,8)	0,52	0,69	0,80 (0,26 – 2,44)
	Doador F					
Compatibilidade HLA	Igual	56	13 (23,2)	0,26	-	-
	Sem incompatib.	81	16 (19,7)	0,29		
Condicionamento	Com incompatib.	20	6 (30,0)	0,43	0,33	1,58 (0,63 – 3,97)
	CFA + ICT	45	12 (26,7)	0,54		
	CFA + ICT + GAT	26	7 (26,9)	0,22		
	CFA + BU	20	2 (10,0)	0,64		
	Outros	10	1 (10,0)	0,33		
Profilaxia da DECH	CSA + MTX	83	16 (19,3)	0,42	-	-
	CSA + CTC	11	3 (27,3)	0,21		
	CSA	7	3 (42,9)	0,41		

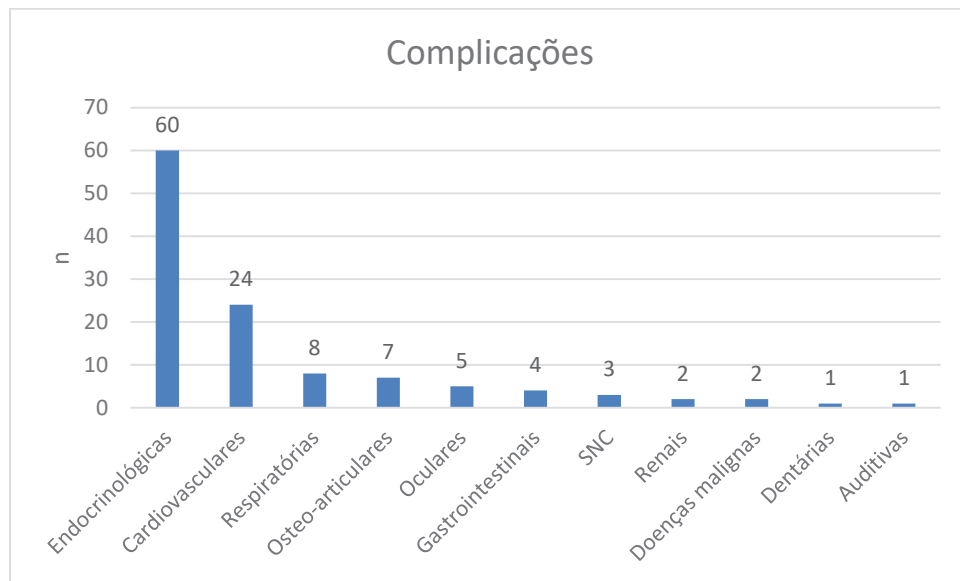
FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; CR: Crônica; SHR: *Subdistribution Hazard Ratio*; IC(%): Intervalo de Confiança 95%; Umb: Umbilical; CMV: Citomagalovírus; F: Feminino; M: Masculino; Incompatib: Incompatibilidade; CFA: Ciclofosfamida; ICT: Irradiação Corporal Total; GAT: Globulina Anti-Timocítica; BU: Bussulfano; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; CSA: Ciclosporina; MTX: Metotrexato; CTC: Corticosteroide.

Teste Estatístico: Modelo de Fine e Gray considerando-se óbito como risco competitivo, teste de Wald,  $p < 0,05$ .



GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES PÓS-TCTH

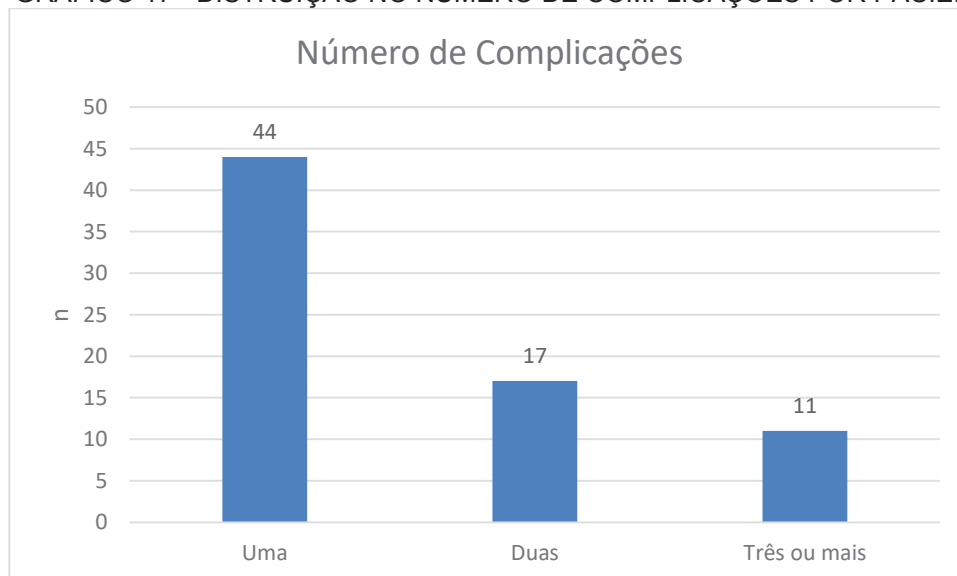


FONTE: O autor (2019).

NOTA: SNC: Sistema Nervoso Central.

Dos 72 pacientes que apresentaram complicações pós-transplante, 44 (61,1%) apresentaram uma complicação, 17 (23,6%) duas complicações e 11 (15,3%) três ou mais complicações (Gráfico 17).

GRÁFICO 17 - DISTRIBUIÇÃO NO NÚMERO DE COMPLICAÇÕES POR PACIENTE



FONTE: O autor (2019).

O número de complicações foi maior nos pacientes que viveram mais do que cinco anos pós TCTH, conforme demonstrado na Tabela 7.

TABELA 7 - COMPLICAÇÕES PÓS-TCTH EM RELAÇÃO AO TEMPO

NÚMERO DE COMPLICAÇÕES	SEGUIMENTO (ANOS)					
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
0	29	5,5	4,0	2,0	14,3	3,4
1	44	6,8	5,1	2,1	19,6	4,5
2	17	11,5	10,4	2,9	22,3	6,7
3	11	13,4	11,1	2,7	28,7	9,2

FONTE: O autor (2019).

Quanto às doenças, os pacientes transplantados por LLA (n = 65) apresentaram mais complicações tardias (n = 53;  $p < 0,01$ ) e maior número de complicações (n = 17;  $p < 0,01$ ) do que os pacientes transplantados por LMA (n = 36). Entre as complicações, os pacientes transplantados por LLA apresentaram mais complicações endocrinológicas do que os pacientes transplantados por LMA ( $p = 0,01$ ).

Quanto ao uso de ICT, os pacientes que receberam condicionamento com ICT (n = 74) apresentaram mais complicações tardias (n = 58;  $p = 0,01$ ), maior número de complicações ( $p < 0,01$ ) e mais complicações endocrinológicas ( $p = 0,02$ ) que os pacientes que não receberam ICT. Devido ao pequeno número de pacientes que receberam ICT em dose única (n = 1) ou fracionada (n = 2) não foi possível comparar com os pacientes que receberam ICT hiperfracionada a partir de 1995. O paciente que recebeu ICT em dose única apresentou como complicação tardia DECH pulmão/ bronquiolite obliterante e foi a óbito por pneumonia/ DECH pulmão. Dos dois pacientes que receberam ICT fracionada, um apresentou como complicações síndrome metabólica, baixa estatura, hipogonadismo hipergonadotrófico, meningioma e carcinoma basocelular de couro cabeludo e está vivo, e o outro paciente apresentou hipertensão arterial sistêmica, lesão de válvula aórtica, diabetes, infecção pelo HCV e foi a óbito por cirrose hepática/HCV.

#### 4.5.1 Complicações endocrinológicas

Sessenta pacientes apresentaram complicações endocrinológicas. Destes, apenas um paciente apresentou diabetes 13,6 anos depois do TCTH e necessitou do uso de insulina e metformina. Este paciente era do sexo masculino e realizou transplante de medula óssea aparentado compatível em 13/03/1987, com 17 anos

de idade, por LMA. Foi condicionado com ciclofosfamida e ICT e não apresentou DECH crônica. Apresentou outras intercorrências como HAS, lesão de válvula aórtica e infecção por HCV, evoluindo a óbito em 26/11/2015 decorrente de cirrose hepática pelo HCV. No pré-transplante e na última avaliação pós-transplante o paciente era sobrepeso. Sem história familiar de diabetes.

#### 4.5.1.1 Tireoide

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, 88 foram avaliados quanto à função tireoidiana, sendo que 67 pacientes (76,1%) apresentavam exames normais. Vinte e um pacientes (23,9%) apresentaram hipotireoidismo no pós-transplante, sendo que 14 pacientes (66,7%) receberam tratamento com levotiroxina. A média de idade dos pacientes no surgimento do hipotireoidismo foi de  $14,9 \pm 4,5$  anos e mediana de 15,2 anos (6,8 – 22,0 anos). A mediana entre o transplante e o tempo de surgimento do hipotireoidismo foi de 2,4 anos (0,2 – 17,7 anos). Desses 21 pacientes, quatro tiveram apenas uma avaliação dos níveis hormonais e os demais duas ou mais avaliações. Nenhum paciente apresentava hipotireoidismo no pré-transplante e nenhum paciente desenvolveu hipertireoidismo ou nódulos no pós-transplante. Não foi realizada ecografia de tireoide de forma rotineira neste estudo.

Na Tabela 8 foi testada a hipótese se a idade no diagnóstico da doença, idade no TCTH e idade atual influenciaram no surgimento do hipotireoidismo.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES AVALIADOS PARA TIREÓIDE QUE APRESENTARAM E NÃO APRESENTARAM HIPOTIREOIDISMO

VARIÁVEL	HIPOTIREOIDISMO	n	MÉDIA $\pm$ DP	MEDIANA (MIN - MAX)	p*
Idade diag (anos)	Não	67	$6,7 \pm 4,7$	6,2 (0 - 16,6)	0,21
	Sim	21	$8,2 \pm 4,5$	9,7 (0,2 - 14,8)	
Idade TCTH (anos)	Não	67	$10,4 \pm 4,3$	10,7 (1,5 - 18)	0,71
	Sim	21	$10,8 \pm 4,1$	11,3 (1,4 - 17,9)	
Idade atual (anos)	Não	67	$18,7 \pm 7$	17,7 (3 - 38,2)	0,65
	Sim	21	$18 \pm 5,1$	18,7 (7,8 - 26,3)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: DP: Desvio Padrão; MIN: Mínimo; MAX: Máximo; Diag: Diagnóstico; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Teste Estatístico: Teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,05$ .

Na Tabela 9 está descrita a análise univariada dos fatores que poderiam influenciar no aparecimento do hipotireoidismo.

TABELA 9 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NO HIPOTIREOIDISMO

DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES	CLASSIF	n	HIPOTIREOIDISMO		p*
			NÃO	SIM	
Sexo	Feminino	33	24 (72,7)	9 (27,3)	0,61
	Masculino	55	43 (78,2)	12 (21,8)	
Idade no TCTH	<10 anos	35	29 (82,9)	6 (17,1)	0,30
	≥ 10 anos	53	38 (71,7)	15 (28,3)	
ICT	Não	20	14 (70)	6 (30)	0,55
	Sim	68	53 (77,9)	15 (22,1)	
Tipo de doador	AP	42	33 (78,6)	9 (21,4)	0,62
	NAP	46	34 (73,9)	12 (26,1)	
DECH	Não	53	38 (71,7)	15 (28,3)	0,30
	Sim	35	29 (82,9)	6 (17,1)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; ICT: Irradiação Corporal Total; AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Teste Estatístico: Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$ .

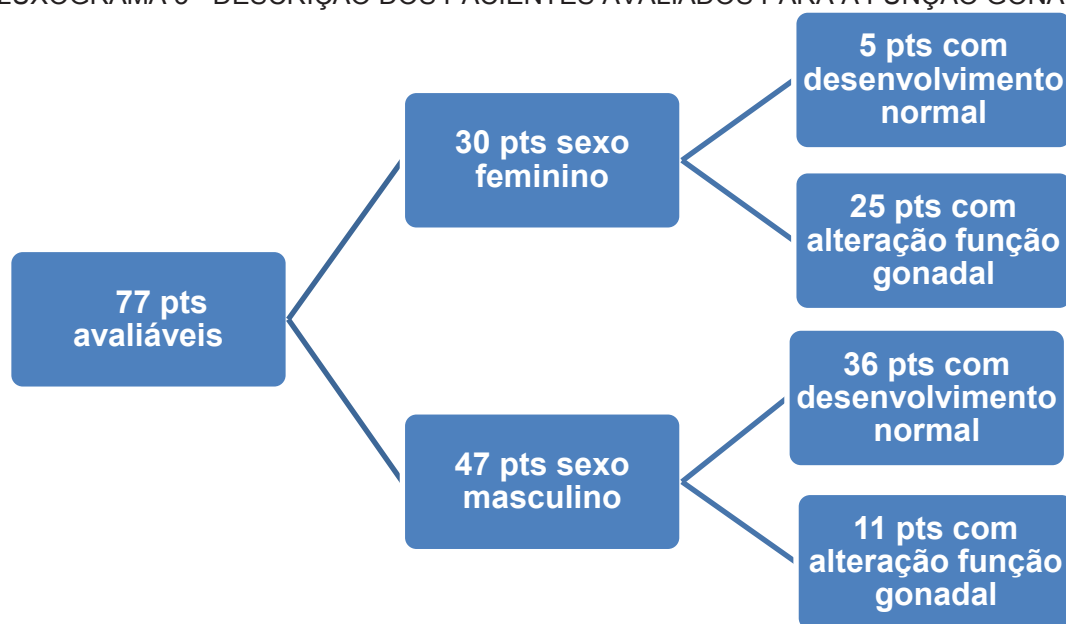
Os resultados encontrados na análise univariada indicam que nenhuma variável apresentou associação significativa com a presença de hipotireoidismo, sendo assim, não foi ajustado o modelo multivariado.

#### 4.5.1.2 Gônadas

Setenta e sete pacientes foram incluídos nesta análise por apresentarem uma avaliação clínica da puberdade (Critérios de Tanner) e exames do eixo hipotálamo-hipofisário (FSH e LH). Foram excluídos quatro pacientes por estarem na fase pré-púbere na data da avaliação, cinco pacientes por óbito na fase pré-púbere e 15 óbitos por não terem avaliação prévia no seu prontuário.

No Fluxograma 3 observa-se o número de pacientes avaliados para função gonadal após o TCTH de acordo com o sexo.

FLUXOGRAMA 3 - DESCRIÇÃO DOS PACIENTES AVALIADOS PARA A FUNÇÃO GONADAL



FONTE: O autor (2019).

NOTA: pts: Pacientes.

#### 4.5.1.2.1 Descrição da função gonadal pós-TCTH no sexo feminino

Das 30 pacientes do sexo feminino avaliadas para a função gonadal, 14 foram transplantadas na fase pré-púbere, 18 em puberdade e três em fase pós-púbere. Destas 30 mulheres, 25 (83,3%) apresentaram alteração no desenvolvimento puberal ou na função gonadal até a data da avaliação ou óbito.

A mediana de idade no TCTH para as pacientes que apresentaram alteração da função gonadal foi de 12,1 anos (6,5-17,9 anos) e a mediana da idade no surgimento da alteração gonadal foi de 14,8 anos (10,3 - 32,7 anos). A mediana do tempo de surgimento da alteração da função gonadal foi de 1,6 anos (1,0 - 16,7 anos). Oito pacientes apresentaram atraso na puberdade e 17 apresentaram hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo que das 25 pacientes, 23 necessitaram de reposição hormonal.

Na Tabela 10 estão listados os resultados da análise univariada dos fatores que poderiam influenciar na alteração da função gonadal.

TABELA 10 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NA ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL DO SEXO FEMININO

VARIÁVEL	CLASSIF	n	ALT FUNÇÃO GONADAL		p*
			Não	Sim	
Idade no TCTH	<10 anos	8	4 (50)	4 (50)	<b>0,01</b>
	≥ 10 anos	22	1 (4,6)	21 (95,5)	
ICT	Não	13	4 (30,8)	9 (69,2)	0,13
	Sim	17	1 (5,9)	16 (94,1)	
Tipo de doador	AP	17	3 (17,7)	14 (82,4)	1
	NAP	13	2 (15,4)	11 (84,6)	
DECH	Não	21	3 (14,3)	18 (85,7)	0,62
	Sim	9	2 (22,2)	7 (77,8)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; ALT: Alteração; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; ICT: Irradiação Corporal Total; AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Teste Estatístico: Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$ .

Para o sexo feminino apenas a idade de 10 anos ou mais apresentou significância na análise univariada. Sendo assim, não houve indicação de ajuste de modelo multivariado.

Apenas uma mulher conseguiu engravidar aos 31 anos e teve uma filha saudável. Esta realizou o transplante por LMA aos 17 anos de idade, com doador não aparentado, não utilizou ICT e foi condicionada com CFA e BU (regime mieloablativo) e não apresentou DECH.

#### 4.5.1.2.2 Descrição da função gonadal pós-TCTH no sexo masculino

Dos 47 pacientes do sexo masculino avaliados para a função gonadal, 17 foram transplantados na fase pré-púbere, 28 em puberdade e dois em fase pós-púbere. Destes 47 homens, 11 (23,4%) apresentaram alteração no desenvolvimento puberal ou na função gonadal até a data da avaliação ou óbito.

A mediana de idade no TCTH para os pacientes que apresentaram alteração da função gonadal foi de 9,4 anos (6,1 - 15,1 anos) e a mediana da idade no surgimento da alteração gonadal foi de 14,7 anos (11,5 - 30,2 anos). A mediana do tempo de surgimento da alteração da função gonadal foi de 5,7 anos (1,9 - 15,1 anos). Cinco pacientes apresentaram atraso na puberdade e seis apresentaram hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo que dos 11 pacientes, sete necessitaram de reposição hormonal com testosterona para entrar na puberdade ou para maturação dos caracteres sexuais secundários.

Na Tabela 11 estão listados os resultados da análise univariada dos fatores que poderiam influenciar na alteração da função gonadal.

TABELA 11 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE PODERIAM INFLUENCIAR NA ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL DO SEXO MASCULINO

VARIÁVEL	CLASSIF	n	ALT FUNÇÃO GONADAL		p*
			NÃO	SIM	
Idade no TCTH	<10 anos	18	13 (72,2)	5 (27,8)	0,72
	≥ 10 anos	29	23 (79,3)	6 (20,7)	
ICT	Não	5	5 (100)	0 (0)	0,32
	Sim	42	31 (73,8)	11 (26,2)	
Tipo de doador	AP	21	16 (76,2)	5 (23,8)	1,00
	NAP	26	20 (76,9)	6 (23,1)	
DECH	Não	26	25 (96,2)	1 (3,9)	< 0,01
	Sim	21	11 (52,4)	10 (47,6)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; ALT: Alteração; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; ICT: Irradiação Corporal Total; AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Teste Estatístico: Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$ .

Para o sexo masculino apenas a variável DECH apresentou significância na análise univariada. Sendo assim, não houve indicação de ajuste de modelo multivariado.

Apenas quatro pacientes deste grupo realizaram espermograma, sendo que o resultado de todos foi azospermia. Estes pacientes tinham o diagnóstico de LLA e receberam condicionamento com regime mieloablativo (CFA e ICT) aos 9, 13, 17 e 17 anos no momento do TCTH. O paciente que foi transplantado em fase pré-púbere (nove anos) apresentou atraso na puberdade. O paciente que transplantou em puberdade (13 anos) e os outros dois na fase pós-púbere (17 anos) não apresentaram alteração do desenvolvimento ou da função gonadal.

Dois pacientes relataram ser pais, um foi transplantado por LMA com 12 anos e condicionado com CFA e BU e o outro foi transplantado por LLA com 15 anos e condicionado com CFA, ICT e GAT. Os dois pacientes não apresentaram alteração do desenvolvimento e da função gonadal e não realizaram espermograma.

#### 4.5.1.3 Baixa estatura

Dos 101 pacientes avaliados, 34 (33,7%) pacientes apresentaram baixa estatura no pós-TCTH. A mediana da idade no transplante dos pacientes que

apresentaram baixa estatura foi 9,4 anos, variando de 1,4 a 15,7 anos. Apenas dois pacientes necessitaram do uso de hormônio do crescimento (Tabela 12).

Na Tabela 12 foi testada a hipótese se a idade no diagnóstico da doença, idade no TCTH e idade atual influenciaram na ocorrência da baixa estatura.

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES EM RELAÇÃO À BAIXA ESTATURA

VARIÁVEL	BAIXA ESTATURA	n	MÉDIA ± DP	MEDIANA (MIN - MAX)	p*
Idade diag (anos)	Não	67	8,6 ± 4,3	8,6 (0,5 - 16,6)	<b>&lt; 0,001</b>
	Sim	34	4,9 ± 3,9	3,1 (0,003 – 12,9)	
Idade no TCTH (anos)	Não	67	11,5 ± 4,1	11,7 (1,8 - 18)	<b>&lt; 0,01</b>
	Sim	34	8,9 ± 3,7	9,4 (1,4 – 15,7)	
Idade atual (anos)	Não	67	17,9 ± 6,7	18 (3 - 39)	0,51
	Sim	34	18,8 ± 6,9	17,4 (5,7 - 37,1)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: DP: Desvio Padrão; MIN: Mínimo; MAX: Máximo; Diag: Diagnóstico; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Teste Estatístico: Teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,05$ .

As idades mais novas ao diagnóstico e na data do TCTH apresentaram influência na ocorrência da baixa estatura.

Na Tabela 13 está descrita a análise univariada dos fatores que influenciaram no aparecimento da baixa estatura.

TABELA 13 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA BAIXA ESTATURA

VARIÁVEL	CLASSIF	n	BAIXA ESTATURA		p*
			NÃO	SIM	
Idade no TCTH	<10 anos	40	22 (55)	18 (45)	<b>0,05</b>
	≥ 10 anos	61	45 (73,8)	16 (26,2)	
ICT	Não	27	24 (88,9)	3 (11,1)	<b>&lt; 0,01</b>
	Sim	74	43 (58,1)	31 (41,9)	
Tipo de doador	Aparent	53	40 (75,5)	13 (24,5)	<b>0,05</b>
	Não aparent	48	27 (56,3)	21 (43,8)	
DECH	Não	60	48 (80)	12 (20)	<b>&lt; 0,01</b>
	Sim	41	19 (46,3)	22 (53,7)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; ICT: Irradiação Corporal Total; AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Teste Estatístico: Teste exato de Fisher,  $p < 0,05$ .



Todos os fatores tiveram influência sobre a baixa estatura, à exceção do sexo.

Na análise multivariada o tipo de doador não influenciou de maneira significativa à baixa estatura. Já para a idade no TCTH, para cada ano a mais no transplante houve uma redução de 19% na chance de ter baixa estatura. O paciente que recebeu ICT no condicionamento apresentou uma chance de 6,91 vezes maior de apresentar baixa estatura daquele que não utilizou, assim como quem desenvolveu DECH teve uma chance 2,87 vezes maior de apresentar baixa estatura daquele que não apresentou DECH (Tabela 14).

TABELA 14 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NA BAIXA ESTATURA

VARIÁVEL	CLASSIF	VALOR p*	OR	IC 95%	SIGNIFICATIVAMENTE ASSOCIADA À BAIXA ESTATURA
Idade (anos)	TCTH				Idades menores
		<b>&lt; 0,01</b>	0,81	0,70 – 0,93	
ICT	Não (ref)				
	Sim	<b>0,01</b>	6,91	1,39 – 34,4	Sim
DECH	Não (ref)				
	Sim	<b>0,03</b>	2,87	1,05 – 7,82	Sim
Tipo de doador	AP (ref)				
	NAP	0,37	1,57	0,58 – 4,28	-

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; ICT: Irradiação Corporal Total; DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. AP: Aparentado. NAP: Não Aparentado. Teste Estatístico: Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,05$ .

#### 4.5.2 Complicações cardiovasculares

Dos 101 pacientes avaliados, 24 (23,8%) pacientes apresentaram fatores de risco para complicações cardiovasculares e/ou complicações cardiovasculares no pós-TCTH. A mediana da idade no transplante foi 10,0 anos (variando de 1,4- 17,5 anos) e o tempo de ocorrência até o aparecimento das complicações cardiovasculares foi de 9,4 anos (variando de 1,2- 24,9 anos).

Na Tabela 15 foi testada a hipótese se a idade no diagnóstico da doença, idade no TCTH e idade atual influenciaram no surgimento dos fatores de risco ou das complicações cardiovasculares.

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DAS IDADES DOS PACIENTES EM RELAÇÃO ÀS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

VARIÁVEL	COMP CARDIOVASC	n	MÉDIA ± DP	MEDIANA (MIN - MAX)	p*
Idade diag (anos)	Não	77	7,4 ± 4,4	7,2 (0,003 – 16)	0,96
	Sim	24	7,3 ± 5,0	5,9 (0,2 - 16,6)	
Idade no TCTH (anos)	Não	77	10,6 ± 4,1	11,2 (1,5 - 18)	0,95
	Sim	24	10,7 ± 4,3	10 (1,4 - 17,5)	
Idade atual (anos)	Não	77	16,5 ± 5,3	16,3 (3 - 30,6)	<b>&lt; 0,001</b>
	Sim	24	23,7 ± 8,0	23,3 (10,3 - 39)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: COMP: Complicações; CARDIOVASC: Cardiovasculares; DP: Desvio Padrão; MIN: Mínimo; MAX: Máximo; Diag: Diagnóstico; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Teste Estatístico: Teste t de Student para amostras independentes, p < 0,05.

A idade atual mais velha influenciou no surgimento dos fatores de risco ou das complicações cardiovasculares.

Dos 24 pacientes que apresentaram fatores de risco para complicações cardiovasculares e/ou complicações cardiovasculares, 12 pacientes apresentaram dislipidemia, oito apresentaram síndrome metabólica, cinco apresentaram HAS e três apresentaram outras complicações (lesão de válvula aórtica, infarto agudo do miocárdio e hiperurecemia).

A mediana do tempo de ocorrência da dislipidemia foi 9,8 anos (2,2- 18,7 anos), da síndrome metabólica foi de 14,8 anos (3,4- 24,9 anos), da HAS foi de 6,9 anos (1,9 - 13,5 anos) e das outras complicações de 13,0 anos (1,2- 26,3 anos).

Na Tabela 16 está descrita a análise univariada dos fatores que influenciaram nas complicações cardiovasculares.

TABELA 16 - ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

VARIÁVEL	CLASSIF	n	COMP CARDIOVASC		p*
			NÃO	SIM	
Sexo	Feminino	36	23 (63,9)	13 (36,1)	<b>0,04</b>
	Masculino	65	54 (83,1)	11 (16,9)	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; COMP: Complicações; CARDIOVASC: Cardiovasculares. Teste Estatístico: Teste exato de Fisher, p < 0,05.

Na análise univariada o sexo influenciou o aparecimento das complicações cardiovasculares, já o tipo de doador, a ICT e a DECH não influenciaram de maneira significativa o aparecimento das complicações cardiovasculares. Na análise

multivariada, para cada ano a mais na idade atual, houve um aumento de 20% na chance de ter complicação cardíaca, e no sexo feminino a chance foi 2,98 vezes maior que no sexo masculino. (Tabela 17).

TABELA 17 - ANÁLISE MULTIVARIADA DOS FATORES QUE INFLUENCIARAM NAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

VARIÁVEL	CLASSIF	p*	OR	IC 95%	SIGNIFICATIVAMENTE ASSOCIADA ÀS COMPL. CARDIOVASC.
Idade atual (anos)		<b>&lt; 0,001</b>	1,20	1,09 – 1,32	Idades maiores
Sexo	Masculino (ref)				
	Feminino	<b>0,04</b>	2,98	1,01 – 8,87	Feminino

FONTE: O autor (2019).

NOTA: CLASSIF: Classificação; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; COMP: Complicações; CARDIOVASC: Cardiovasculares. Teste Estatístico: Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,05$ .

#### 4.5.3 Outras complicações tardias

Outras complicações tardias foram encontradas após os dois anos de transplante e estão descritas na Tabela 18.

TABELA 18 - OUTRAS COMPLICAÇÕES TARDIAS PÓS-TCTH NOS 101 PACIENTES

COMPLICAÇÕES	DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES	TEMPO APÓS O TCTH (anos)	
		MÉDIA $\pm$ DP	MEDIANA (MIN-MAX)
Pulmonares	- 3 pts: bronquiolite pós-viral - 1 pt: doença intersticial crônica	2,4 $\pm$ 0,8 5,8	2,0 (1,8 – 3,3)
Osteo-articulares	- 4 pts: síndrome bronquiolite obliterante	5,0 $\pm$ 5,4	3,3 (0,7 – 12,5)
	- 3 pts: osteopenia	6,1 $\pm$ 0,4	6,1 (5,8 – 6,4)
	- 2 pts: osteoporose	9,7 $\pm$ 7,8	9,7 (4,1–15,4)
	- 1 pt: sinovite crônica joelho	1,5	
	- 1 pt: necrose asséptica fêmur	2,6	
	- 1 pt: fibromialgia	16	
Oculares	- 4 pts: catarata - 1 pt: glaucoma	10,1 $\pm$ 6,4 10,6	7,8 (5,3 – 19,4)
Gastrointestinais	- 1 pt: hepatite B	0,61	
	- 1 pt: hepatite C	7,0	
	- 1 pt: hepatite autoimune	2,4	
	- 1 pt: hepatite crônica + varizes esôfago	7,2 e 5,6	
Neurológicas	- 2 pts: leucoencefalopatia	5,6 $\pm$ 7,3	5,6 (0,5 – 10,7)
	- 1 pt: TDAH	3,3	
Renais	- 2 pts: proteinúria		
Doenças malignas	- 1 pt: meningioma + CBC couro cabeludo	18,6 e 22,6	
	- 1 pt: sarcoma granulocítico nariz	2,6	
Dentárias	- 1 pt: hipoplasia dentária	-----	
Auditivas	- 1 pt: perda auditiva	8,9	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; DP: Desvio-padrão; MIN: Mínimo; MAX: Máximo; pts: pacientes; pt: paciente; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; CBC: Carcinoma Basocelular.

Dos quatro pacientes com síndrome de bronquiolite obliterante, todos receberam ICT, dois apresentaram DECH crônica de pulmão, sendo que um paciente foi a óbito por DECH de pulmão + pneumonia e o outro está vivo em uso de várias medicações imunossupressoras, oxigênio domiciliar e aguardando transplante de pulmão. Dos pacientes que não apresentaram DECH crônica de pulmão, um foi a óbito por recidiva da doença e o outro está vivo somente em uso de broncodilatador. O paciente com doença pulmonar intersticial crônica recebeu ICT e foi a óbito pela doença pulmonar.

Dos oito pacientes com complicações osteo-articulares, cinco apresentaram DECH crônica. O paciente com sinovite crônica de joelho foi tratado com corticoide e o paciente com necrose asséptica da cabeça de fêmur direito usou tratamento conservador.

Dos quatro pacientes com catarata, todos foram condicionados com ICT e nenhum apresentou DECH crônica, sendo que três trataram com cirurgia e um com uso de óculos. O paciente com glaucoma fez uso apenas de colírio.

Dos pacientes com complicações hepáticas, o paciente com hepatite B fez uso de antirretroviral e encontra-se sem alteração hepática, e o paciente da hepatite crônica está acompanhando sem uso de medicação e as varizes de esôfago foram tratadas com ligadura e propranolol. O paciente com hepatite crônica autoimune foi tratado com imunossupressão e foi a óbito por recidiva da doença. O paciente com hepatite C foi tratado com ribavirina e interferon, era alcoólatra, e evoluiu com cirrose hepática e óbito com 28 anos pós-transplante.

A paciente com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) foi transplantada por LMA, não tinha doença previa em SNC e não recebeu irradiação craniana ou ICT. Ela foi medicada com cloridrato de metilfenidato e está bem com melhora no rendimento escolar. Os dois pacientes que apresentaram leucoencefalopatia tinham o diagnóstico de LLA e receberam ICT.

Dos dois pacientes com proteinúria, um teve sua causa associada ao uso de antiviral (para hepatite B) e o outro não teve causa definida, sendo que ambos foram tratados com losartana potássica.

A paciente com meningioma e carcinoma basocelular de couro cabeludo fez cirurgia para tratamento e encontra-se curada; havia sido transplantada por LLA, não havia registro do tratamento quimioterápico prévio e foi condicionada com ICT. A paciente com sarcoma granulocítico de nariz tratou com radioterapia local e foi a

óbito por recidiva da doença com três anos de transplante; havia sido transplantada por LMA, sem doença prévia em SNC e sem uso de irradiação craniana ou ICT.

A paciente com hipoplasia dentária realizou transplante com um ano de idade por LMA e foi condicionada com CFA + BU.

A paciente com perda auditiva neurossensorial bilateral leve está em acompanhamento com otorrinolaringologista, sem necessidade de intervenção. Esta paciente foi transplantada por LMA sem doença em SNC e não fez uso de irradiação craniana ou ICT.

#### 4.6 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Dos 101 pacientes, 85 pacientes foram avaliados quanto ao IMC no pré e pós-transplante, conforme está descrito na Tabela 19.

TABELA 19 - AVALIAÇÃO NUTRICIONAL NO PRÉ E PÓS-TCTH

IMC PÓS	IMC PRÉ				Total
	Baixo	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	
Baixo	1	10		1	12
Eutrófico	3	31	13	5	52
Sobrepeso		3	8	9	20
Obeso				1	1
Total	4	44	21	16	85

FONTE: O autor (2019).

NOTA: IMC: índice de massa corporal.

Não houve influência da ICT no estado nutricional dos 85 pacientes avaliados, conforme mostra a Tabela 20.

TABELA 20 - INFLUÊNCIA DA ICT NO IMC PÓS-TCTH

IMC PÓS-TRANSPLANTE	ICT	
	Não	Sim
Baixo	5 (26,3%)	7 (10,6%)
Eutrófico	11 (57,9%)	41 (62,1%)
Sobrepeso/obeso	3 (15,9%)	18 (27,3%)
Total	19	66

FONTE: O autor (2019).

NOTA: IMC: Índice de Massa Corporal; ICT: Irradiação Corporal Total. Valor de p: 0,182 (teste de Qui-quadrado,  $p < 0,05$ ).

#### 4.7 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Dos 101 pacientes participantes do estudo, os 71 que estavam vivos na data da avaliação foram incluídos para esta análise. Destes, ninguém era tabagista e 23 (32,4%) pacientes são sedentários. Quanto ao trabalho, foram avaliados apenas os pacientes de 18 anos ou mais (n= 43), sendo que 28 pacientes exercem atividade profissional e 15 não exercem. Dos 71 pacientes avaliados, sete relataram apresentar dificuldade escolar.

##### 4.7.1 Qualidade de vida nos pacientes pediátricos

A análise foi realizada com base nos dados de 28 pacientes com idade atual de 5,7 a 17,7 anos que responderam ao questionário PEDsQL<sup>TM</sup> versão 4.0.

A mediana da idade no TCTH foi de 8,5 anos (1,0-14,0 anos), a mediana da idade atual foi de 14,1 anos (5,7-17,7 anos) e a mediana de tempo pós-transplante foi de 4,0 anos (2,0-13,0 anos).

Dos 28 pacientes, 20 (71,4%) pacientes eram do sexo masculino, 19 (67,9%) pacientes foram transplantados com doadores não aparentados e três (10,7%) pacientes apresentaram DECH crônica, sendo dois pacientes no estágio leve e um no estágio moderado.

A Tabela 21 descreve o cálculo do escore nas dimensões física, emocional, social, escolar e também o escore total de qualidade de vida.

TABELA 21 - ESCORES DAS DIMENSÕES DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PELO QUESTIONÁRIO PEDsQL<sup>TM</sup>

VARIÁVEL	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO
Escore Físico	28	89,3	95,35	50	100	15,6
Escore Emocional	28	82,5	87,5	45	100	17,7
Escore Social	28	91,6	100	55	100	14,5
Escore Escolar	28	80,4	85	35	100	16,0
Escore Qualidade de vida	28	86,5	91,3	58,7	98,9	12,9

FONTE: O autor (2019).

Quanto maior o escore melhor a qualidade de vida do paciente, sendo que pode variar de 0 a 100.

As Tabelas 22, 23 e 24 avaliam se a idade (idade no transplante e idade atual), tempo de seguimento pós-transplante, sexo e tipo de doador influenciaram na qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 22 - IDADE NO TRANSPLANTE, IDADE ATUAL E TEMPO DE SEGUIMENTO NA INFLUÊNCIA DA QUALIDADE DE VIDA NOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

VARIÁVEIS	n	COEF DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN	p
Idade TCTH x Escore Físico	28	-0,18	0,37
Idade TCTH x Escore Emocional	28	-0,27	0,16
Idade TCTH x Escore Social	28	-0,21	0,28
Idade TCTH x Escore Escolar	28	-0,18	0,36
Idade TCTH x Escore Qualidade de vida	28	-0,21	0,29
Idade atual x Escore Físico	28	-0,20	0,29
Idade atual x Escore Emocional	28	-0,28	0,15
Idade atual x Escore Social	28	-0,24	0,21
Idade atual x Escore Escolar	28	-0,22	0,26
Idade atual x Escore Qualidade de vida	28	-0,24	0,21
Tempo TCTH (anos) x Escore Físico	28	0,16	0,40
Tempo TCTH (anos) x Escore Emocional	28	-0,07	0,73
Tempo TCTH (anos) x Escore Social	28	0,14	0,47
Tempo TCTH (anos) x Escore Escolar	28	-0,06	0,77
Tempo TCTH (anos) x Escore Qualidade vida	28	0,02	0,91

FONTE: O autor (2019).

NOTA: COEF: Coeficiente; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

A idade do paciente na época do TCTH, a idade atual e o tempo decorrido do transplante até a última avaliação não influenciaram de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 23 - INFLUÊNCIA DO SEXO NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

VARIÁVEL	SEXO	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP	p*
Escore Físico	Feminino	8	94,9	100	71,9	100	9,9	0,23
	Masculino	20	87,0	93,8	50	100	17,1	
Escore Emocional	Feminino	8	84,4	90	55	100	18,0	0,67
	Masculino	20	81,8	85	45	100	18,0	
Escore Social	Feminino	8	87,5	95	55	100	17,7	0,40
	Masculino	20	93,3	100	55	100	13,2	
Escore Escolar	Feminino	8	73,1	80	35	90	21,0	0,16
	Masculino	20	83,3	85	50	100	13,0	
Escore Qualidade de vida	Feminino	8	86,4	88,6	60,9	95,7	11,0	0,50
	Masculino	20	86,5	93,0	58,7	98,9	13,8	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão. Teste Estatístico: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ .

O sexo não influenciou de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 24 - INFLUÊNCIA DO TIPO DE DOADOR NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

VARIÁVEL	TIPO DOADOR	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP	p*
Escore Físico	AP	9	92,7	93,8	65,6	100	10,9	0,80
	NAP	19	87,7	96,9	50	100	17,4	
Escore Emocional	AP	9	85,6	85	60	100	13,8	0,73
	NAP	19	81,1	90	45	100	19,5	
Escore Social	AP	9	92,2	100	55	100	16,2	0,56
	NAP	19	91,3	100	55	100	14,1	
Escore Escolar	AP	9	83,9	85	55	95	12,4	0,49
	NAP	19	78,7	85	35	100	17,5	
Escore Qualidade de vida	AP	9	89,3	94,6	63	96,7	10,8	0,46
	NAP	19	85,1	89,1	58,7	98,9	13,8	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão. AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado. Teste Estatístico: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ .

O tipo do doador não influenciou de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes.

Na Tabela 25 estão descritos os escores em relação ao desenvolvimento da DECH crônica. Em função do pequeno número de casos com a presença de DECH crônica, não foram aplicados testes estatísticos.

TABELA 25 - INFLUÊNCIA DA DECH CRÔNICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS

VARIÁVEL	DECH CRÔNICA	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP
Escore Físico	Não	25	90,3	96,9	50	100	14,9
	Sim	3	81,3	87,5	56,3	100	22,5
Escore Emocional	Não	25	84,2	90	45	100	16,1
	Sim	3	68,3	60	45	100	28,4
Escore Social	Não	25	92,0	100	55	100	14,2
	Sim	3	88,3	100	65	100	20,2
Escore Escolar	Não	25	80,0	85	35	100	16,8
	Sim	3	83,3	85	75	90	7,6
Escore Qualidade vida	Não	25	87,2	92,4	60,9	98,9	12,2
	Sim	3	80,1	83,7	58,7	97,8	19,8

FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão.

Apesar do pequeno número de pacientes, a ocorrência de DECH crônica não influenciou de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes.



Em resumo, a idade no transplante, a idade atual, o sexo, o tipo do doador, a ocorrência de DECH e o tempo de seguimento não influenciaram de maneira significativa o escore físico, o escore emocional, o escore social, o escore escolar e a qualidade de vida dos pacientes pediátricos ( $p < 0,05$ ), ou seja, não influenciaram de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes pediátricos.

#### 4.7.2 Qualidade de vida nos pacientes adultos

A análise foi realizada com base nos dados de 43 pacientes com idade atual entre 18,6 e 38,2 anos que responderam ao questionário EORTC-QLQ-C30 versão 3.0.

A mediana da idade no TCTH foi de 13 anos (1,0-17,0 anos), a mediana da idade atual foi de 22,3 anos (18,6-38,2 anos) e a mediana de tempo pós-transplante foi de 11,0 anos (2,0-28,0 anos).

Dos 43 pacientes, 26 (60,5%) pacientes eram do sexo masculino, 28 (65,1%) pacientes foram transplantados com doadores aparentados e nove (20,9%) pacientes apresentaram DECH crônica, sendo cinco pacientes no estágio leve, três no estágio moderado e um no estágio grave.

A Tabela 26 descreve o cálculo do escore nas escalas funcionais, de sintomas, de itens e de qualidade de vida global.

TABELA 26 - ESCORES DAS DIMENSÕES DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ADULTOS PELO QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30

VARIÁVEL	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO
Função física	43	92,6	100	40	100	12,9
Desempenho de papel	43	98,1	100	66,7	100	7,5
Função emocional	43	87,2	100	33,3	100	19,9
Função cognitiva	43	82,4	91,7	25,0	100	20,1
Função Social	43	98,1	100	50	100	9,1
Fadiga	43	5,7	0	0	55,5	11,5
Náuseas e vômitos	43	1,9	0	0	33,3	6,5
Dor	43	7,0	0	0	50	13,2
Dispneia	43	10,1	0	0	100	21,2
Insônia	43	8,5	0	0	66,7	19,4
Perda de apetite	43	0,8	0	0	33,3	5,1
Constipação	43	4,6	0	0	66,7	13,8
Diarreia	43	3,1	0	0	33,3	9,8
Dificuldade financeira	43	3,1	0	0	66,7	12,2
Qualidade vida global	43	91,1	100	41,7	100	12,7

FONTE: O autor (2019).

Os melhores escores são do desempenho de papel, função social e função física. Os escores de função física, desempenho de papel, função emocional, função cognitiva, função social e qualidade de vida global variam de 0 a 100 e quanto maior esse escore melhor é a qualidade de vida do paciente. Os escores referentes a fadiga, náuseas e vômitos, dor, dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e qualidade financeira variam de 0 a 100 e quanto menor o escore melhor a qualidade de vida do paciente.

As Tabelas 27, 28 e 29 avaliam se a idade no transplante, idade atual e tempo de seguimento pós-transplante influenciaram nas escalas de qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 27 - INFLUÊNCIA DA IDADE NO TCTH NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEIS	n	COEF DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN	p
Idade TCTH x Função física	43	0,00	0,99
Idade TCTH x Desempenho de papel	43	-0,17	0,26
Idade TCTH x Função emocional	43	0,02	0,89
Idade TCTH x Função cognitiva	43	0,08	0,62
Idade TCTH x Função Social	43	0,06	0,71
Idade TCTH x Fadiga	43	0,00	0,98
Idade TCTH x Náuseas e vômitos	43	<b>0,31</b>	<b>0,04</b>
Idade TCTH x Dor	43	0,13	0,39
Idade TCTH x Dispneia	43	0,07	0,67
Idade TCTH x Insônia	43	-0,10	0,53
Idade TCTH x Perda de apetite	43	0,24	0,12
Idade TCTH x Constipação	43	-0,09	0,58
Idade TCTH x Diarreia	43	-0,30	0,05
Idade TCTH x Dificuldade financeira	43	-0,02	0,90
Idade TCTH x Qualidade vida global	43	-0,04	0,78

FONTE: O autor (2019).

NOTA: COEF: Coeficiente; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

A idade do paciente na época do TCTH apresentou uma fraca influencia na ocorrência de náuseas e vômitos.

TABELA 28 - INFLUÊNCIA DA IDADE ATUAL NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEIS	n	COEF DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN	p
Idade atual x Função física	43	-0,01	0,94
Idade atual x Desempenho de papel	43	0,13	0,42
Idade atual x Função emocional	43	0,25	0,10
Idade atual x Função cognitiva	43	0,09	0,57
Idade atual x Função Social	43	-0,13	0,39
Idade atual x Fadiga	43	0,06	0,71
Idade atual x Náuseas e vômitos	43	-0,13	0,40
Idade atual x Dor	43	-0,11	0,50
Idade atual x Dispneia	43	-0,05	0,76
Idade atual x Insônia	43	0,16	0,31
Idade atual x Perda de apetite	43	0,07	0,63
Idade atual x Constipação	43	0,05	0,76
Idade atual x Diarreia	43	-0,08	0,62
Idade atual x Dificuldade financeira	43	<b>0,30</b>	<b>0,04</b>
Idade atual x Qualidade vida global	43	-0,02	0,90

FONTE: O autor (2019).

NOTA: COEF: Coeficiente.

A idade atual do paciente apresentou uma fraca influência na condição atual financeira.

TABELA 29 - INFLUÊNCIA DO TEMPO DE SEGUIMENTO NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEIS	n	COEF DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN	p
Tempo TCTH x Função física	43	0,00	0,99
Tempo TCTH x Desempenho de papel	43	0,22	0,16
Tempo TCTH x Função emocional	43	0,17	0,26
Tempo TCTH x Função cognitiva	43	0,06	0,68
Tempo TCTH x Função Social	43	-0,11	0,48
Tempo TCTH x Fadiga	43	0,01	0,93
Tempo TCTH x Náuseas e vômitos	43	<b>-0,30</b>	<b>0,04</b>
Tempo TCTH x Dor	43	-0,25	0,10
Tempo TCTH x Dispneia	43	-0,12	0,42
Tempo TCTH x Insônia	43	0,14	0,37
Tempo TCTH x Perda de apetite	43	-0,11	0,47
Tempo TCTH x Constipação	43	0,08	0,60
Tempo TCTH x Diarreia	43	0,19	0,21
Tempo TCTH x Dificuldade financeira	43	0,26	0,09
Tempo TCTH x Qualidade vida global	43	0,12	0,44

FONTE: O autor (2019).

NOTA: COEF: Coeficiente; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

O tempo de seguimento após o transplante apresentou uma fraca influência na ocorrência de náuseas e vômitos.

As Tabelas 30, 31, 32 e 33 avaliaram se o sexo, tipo de doador, DECH crônica e severidade da DECH crônica influenciaram nas escalas de qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 30 - INFLUÊNCIA DO SEXO NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEL	SEXO	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP	p*
Função física	Feminino	17	86,3	93,3	40	100	17,9	0,01
	Masculino	26	96,7	100	80	100	5,7	
Desempenho de papel	Feminino	17	97,1	100	66,7	100	8,8	0,68
	Masculino	26	98,7	100	66,7	100	6,5	
Função emocional	Feminino	17	83,3	100	33,3	100	23,6	0,49
	Masculino	26	89,7	100	33,3	100	17,1	
Função cognitiva	Feminino	17	74,5	83,3	25	100	24,7	0,06
	Masculino	26	87,5	91,7	41,7	100	14,8	
Função Social	Feminino	17	95,1	100	50	100	14,1	0,53
	Masculino	26	100,0	100	100	100	0	
Fadiga	Feminino	17	10,4	0	0	55,5	15,9	0,14
	Masculino	26	2,6	0	0	22,2	5,7	
Náuseas e vômitos	Feminino	17	2,0	0	0	16,7	5,5	0,85
	Masculino	26	1,9	0	0	33,3	7,2	
Dor	Feminino	17	8,8	0	0	50	16,8	0,93
	Masculino	26	5,8	0	0	33,3	10,5	
Dispneia	Feminino	17	15,7	0	0	100	29,1	0,49
	Masculino	26	6,4	0	0	33,3	13,4	
Insônia	Feminino	17	13,7	0	0	66,7	26,5	0,56
	Masculino	26	5,1	0	0	33,3	12,3	
Perda de apetite	Feminino	17	2,0	0	0	33,3	8,1	0,75
	Masculino	26	0,0	0	0	0	0,0	
Constipação	Feminino	17	11,8	0	0	66,7	20,2	0,11
	Masculino	26	0,0	0	0	0	0	
Diarreia	Feminino	17	5,9	0	0	33,3	13,1	0,45
	Masculino	26	1,3	0	0	33,3	6,5	
Dificuldade financeira	Feminino	17	3,9	0	0	33,3	11,1	0,68
	Masculino	26	2,6	0	0	66,7	13,1	
Qualidade vida global	Feminino	17	86,3	91,7	41,7	100	16,1	0,08
	Masculino	26	94,2	100	75	100	8,8	

FONTE: O autor (2019)

NOTA: MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão. Teste Estatístico: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ .

O sexo não influenciou de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 31 - INFLUÊNCIA DO TIPO DE DOADOR NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEL	TIPO DOADOR	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP	p*
Função física	AP	28	93,8	100	46,7	100	10,9	0,67
	NAP	15	90,2	100	40	100	16,3	
Desempenho de papel	AP	28	100	100	100	100	0	0,29
	NAP	15	94,4	100	66,7	100	12,1	
Função emocional	AP	28	84,5	100	33,3	100	23,1	0,60
	NAP	15	92,2	100	66,7	100	10,7	
Função cognitiva	AP	28	79,5	83,3	25	100	22,3	0,35
	NAP	15	87,8	91,7	41,7	100	14,4	
Função Social	AP	28	98,8	100	66,7	100	6,3	0,87
	NAP	15	96,7	100	50	100	12,9	
Fadiga	AP	28	5,9	0	0	55,5	12,6	0,81
	NAP	15	5,2	0	0	33,3	9,3	
Náuseas e vômitos	AP	28	1,8	0	0	16,7	5,3	0,87
	NAP	15	2,2	0	0	33,3	8,6	
Dor	AP	28	7,7	0	0	50	14,0	0,67
	NAP	15	5,6	0	0	33,3	12,1	
Dispneia	AP	28	7,1	0	0	33,3	13,9	0,67
	NAP	15	15,6	0	0	100	30,5	
Insônia	AP	28	10,7	0	0	66,7	20,4	0,37
	NAP	15	4,4	0	0	66,7	17,2	
Perda de apetite	AP	28	1,2	0	0	33,3	6,3	0,85
	NAP	15	0,0	0	0	0	0	
Constipação	AP	28	6,0	0	0	66,7	15,9	0,67
	NAP	15	2,2	0	0	33,3	8,6	
Diarreia	AP	28	3,6	0	0	33,3	10,5	0,83
	NAP	15	2,2	0	0	33,3	8,6	
Dificuldade financeira	AP	28	1,2	0	0	33,3	6,3	0,60
	NAP	15	6,7	0	0	66,7	18,7	
Qualidade vida global	AP	28	90,8	95,9	58,3	100	11,2	0,50
	NAP	15	91,7	100	41,7	100	15,4	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão. AP: Aparentado; NAP: Não Aparentado.  
 Teste Estatístico: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ .

O tipo do doador não influenciou de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 32 - INFLUÊNCIA DA DECH CRÔNICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEL	DECH CR	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP	p*
Função física	Não	34	93,1	100	46,7	100	10,9	0,91
	Sim	9	90,4	100	40	100	19,5	
Desempenho de papel	Não	34	98,0	100	66,7	100	8,0	0,84
	Sim	9	98,1	100	83,3	100	5,6	
Função emocional	Não	34	86,8	100	33,3	100	19,6	0,64
	Sim	9	88,9	100	33,3	100	22,1	
Função cognitiva	Não	34	83,6	91,7	25	100	19,5	0,52
	Sim	9	77,8	83,3	41,7	100	22,8	
Função Social	Não	34	99,0	100	66,7	100	5,7	0,71
	Sim	9	94,4	100	50	100	16,7	
Fadiga	Não	34	4,9	0	0	55,5	11,0	0,58
	Sim	9	8,6	0	0	33,3	13,3	
Náuseas e vômitos	Não	34	2,5	0	0	33,3	7,3	0,60
	Sim	9	0,0	0	0	0	0,0	
Dor	Não	34	7,8	0	0	50	14,3	0,71
	Sim	9	3,7	0	0	16,7	7,4	
Dispneia	Não	34	6,9	0	0	33,3	13,7	0,43
	Sim	9	22,2	0	0	100	37,3	
Insônia	Não	34	8,8	0	0	66,7	18,9	0,73
	Sim	9	7,4	0	0	66,7	22,2	
Perda de apetite	Não	34	1,0	0	0	33,3	5,7	0,89
	Sim	9	0,0	0	0	0	0,0	
Constipação	Não	34	5,9	0	0	66,7	15,3	0,50
	Sim	9	0,0	0	0	0	0,0	
Diarreia	Não	34	2,0	0	0	33,3	8,0	0,47
	Sim	9	7,4	0	0	33,3	14,7	
Dificuldade financeira	Não	34	2,0	0	0	66,7	11,4	0,40
	Sim	9	7,4	0	0	33,3	14,7	
Qualidade vida global	Não	34	91,4	100	58,3	100	10,8	0,78
	Sim	9	89,8	100	41,7	100	19,0	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; CR: Crônica; MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão. Teste Estatístico: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ .

A ocorrência de DECH crônica não influenciou de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes.

TABELA 33 - INFLUÊNCIA DO ESTÁGIO DE GRAVIDADE DA DECH CRÔNICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ADULTOS

VARIÁVEL	ESTÁGIO DECH CRÔNICA	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍN	MÁX	DP	p*
Função física	Leve	5	97,3	100	86,7	100	5,9	0,28
	Moderado/grave	4	81,7	93,3	40,0	100	27,9	
Desempenho de papel	Leve	5	100	100	100	100	0,0	0,55
	Moderado/grave	4	95,8	100	83,3	100	8,4	
Função emocional	Leve	5	93,3	100	83,3	100	9,1	0,90
	Moderado/grave	4	83,3	91,7	33,3	100	33,4	
Função cognitiva	Leve	5	86,7	83,3	66,7	100	13,9	0,41
	Moderado/grave	4	66,7	66,7	41,7	91,7	28,9	
Função Social	Leve	5	100	100	100	100	0	0,55
	Moderado/grave	4	87,5	100	50	100	25,0	
Fadiga	Leve	5	4,4	0	0	22,2	9,9	0,41
	Moderado/grave	4	13,9	11	0	33,3	16,7	
Náuseas e vômitos	Leve	5	0	0	0	0	0	-
	Moderado/grave	4	0	0	0	0	0	
Dor	Leve	5	3,3	0	0	16,7	7,5	0,90
	Moderado/grave	4	4,2	0	0	16,7	8,4	
Dispneia	Leve	5	13,3	0	0	66,7	29,8	0,55
	Moderado/grave	4	33,3	16,7	0	100	47,1	
Insônia	Leve	5	13,3	0	0	66,7	29,8	-
	Moderado/grave	4	0,0	0	0	0	0	
Perda de apetite	Leve	5	0	0	0	0	0	-
	Moderado/grave	4	0	0	0	0	0	
Constipação	Leve	5	0	0	0	0	0	-
	Moderado/grave	4	0	0	0	0	0	
Diarreia	Leve	5	0	0	0	0	0	-
	Moderado/grave	4	16,7	16,7	0	33,3	19,2	
Dificuldade financeira	Leve	5	6,7	0	0	33,3	14,9	0,66
	Moderado/grave	4	8,3	0	0	33,3	16,7	
Qualidade vida global	Leve	5	93,3	91,7	83,3	100	7,0	0,70
	Moderado/grave	4	85,4	100	41,7	100	29,2	

FONTE: O autor (2019).

NOTA: MÍN: Mínimo; MÁX: Máximo; DP: Desvio-padrão. Teste Estatístico: Teste não-paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ . Apenas 1 paciente teve DECH grave.

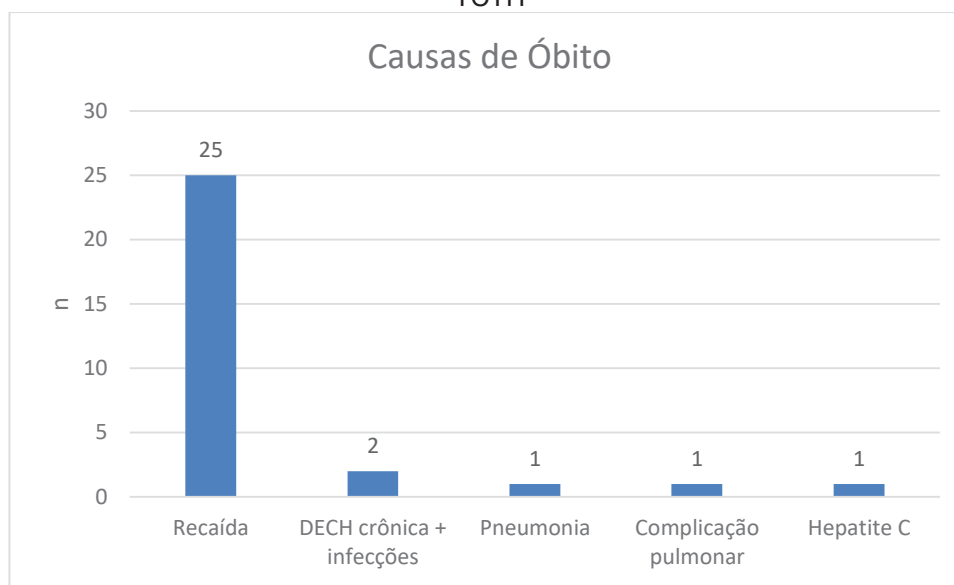
O estágio da DECH crônica não influenciou de maneira significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Em resumo, o sexo do paciente, o tipo do doador, a ocorrência de DECH crônica e seu escore de severidade não influenciaram de maneira significativa as escalas funcionais, os sintomas, os itens e a qualidade de vida global dos pacientes adultos ( $p < 0,05$ ). Enquanto que a idade atual apresentou uma fraca influência na condição financeira.

#### 4.8 CAUSAS DE MORTE

Dos cento e um pacientes incluídos no estudo, 30 morreram entre 2,2 e 29 anos, com mediana de 3,6 anos. As causas de óbito estão descritas no Gráfico 18.

GRÁFICO 18 - NÚMERO DE PACIENTES E CAUSAS DE ÓBITOS APÓS DOIS ANOS DE TCTH



FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

A recaída foi a causa mais frequente de óbito entre dois e cinco anos pós-TCTH. O paciente que foi a óbito mais tardiamente por recaída transplantou por LMA em 2008 e apresentou falha de pega do enxerto sendo apenas acompanhado clinicamente; com 6,1 anos após o transplante apresentou recaída da doença evoluindo para óbito apenas 36 dias após o diagnóstico da recaída. Nos pacientes que foram a óbito antes dos dois anos de transplante a recaída também foi a principal causa de óbito. Na Tabela 34 estão apresentadas as causas de óbito de acordo com o tempo de seguimento pós-transplante.



TABELA 34 - CAUSAS DE ÓBITO DE ACORDO COM O TEMPO DE SEGUIMENTO PÓS-TCTH

CAUSA ÓBITO	TEMPO SEGUIMENTO		
	2 a 5 anos	6 a 10 anos	Mais de 10 anos
Recaída	24	1	
DECH crônica + infecção	1		1
Pneumonia		1	
Dça intersticial crônica pulmonar			1
Hepatite C			1
Total	25	2	3

FONTE: O autor (2019).

NOTA: DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro; Dça: Doença.

## 5 DISCUSSÃO

O TCTH é um importante tratamento curativo para crianças com leucemia de alto risco, em recaída ou com leucemia refratária (CHOW et al., 2016; VROOMAN et al., 2017). Vários avanços nas técnicas do transplante e cuidados de suporte nas últimas quatro décadas têm melhorado a sobrevida ao longo prazo dos pacientes submetidos ao TCTH. Existe um maior reconhecimento que as exposições sofridas pelos pacientes no pré, peri e pós-transplante podem comprometer a expectativa de vida e podem contribuir para o desenvolvimento de complicações tardias. Estas complicações podem causar substancial morbidade e mortalidade e podem afetar a qualidade de vida entre os sobreviventes do transplante (BAKER; BRESTER; SANDE, 2010; MAJHAIL et al., 2012; MAJHAIL; RIZZO, 2013; SUN et al., 2013; CLAVERT et al., 2017).

O STMO-CHC-UFPR foi o primeiro serviço de transplante de medula óssea da América Latina e do Brasil, e desde então já realizou aproximadamente 2500 transplantes alogênicos, tornando-se fundamental para o desenvolvimento do TCTH nesta área geográfica (FERREIRA et al., 1985; VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2010; ECKRICH; PASQUINI, 2012). Em outubro de 2019, o STMO-CHC-UFPR completou 40 anos de atividade ininterrupta, sendo considerado um dos maiores centros de transplante pediátrico do país.

A cada ano observa-se um aumento progressivo do número de pacientes que sobrevivem após o TCTH. As complicações que ocorrem após o TCTH em pacientes pediátricos diferem de maneira significativa daquelas encontradas nos pacientes adultos, e o conhecimento destes efeitos tardios pode ajudar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e detecção precoce, diminuindo as sequelas em longo prazo (LAWITSCHKA; PETERS, 2018). No entanto, não foram identificadas publicações nesta área envolvendo a população pediátrica no Brasil ou na América Latina. O presente estudo confirma a importância da análise das complicações tardias e o seu impacto na sobrevida e na qualidade de vida em 101 pacientes pediátricos portadores de leucemia aguda submetidos ao TCTH e que sobreviveram por mais de dois anos após o transplante.

Neste estudo, a mediana de seguimento foi de 5,9 anos e aproximadamente 25% dos pacientes viveram mais de 10 anos pós-transplante. Os resultados desta pesquisa apontaram uma sobrevida aos 5, 10 e 15 anos pós-transplante de 73,6%

(IC 95% 63,2% - 81,5%), 68,9% (IC 95% 57,7% - 77,7%) e 63,7% (IC 95% 50,9% - 74,0%), respectivamente. A curva atingiu um platô aos 15 anos de transplante, mas ainda é muito inferior quando comparada à aquela encontrada na população geral. Bhatia et al. (2007), Atsuta et al. (2016) e Vrooman et al. (2017) encontraram uma sobrevida aos 5 anos de transplante de 88,5%, 93% e 90% (IC 95%, 88 – 92%), respectivamente. Os estudos de Ferry et al. (2007), Künkele et al. (2013), Atsuta et al. (2016) e Vrooman et al. (2017) revelaram uma sobrevida aos 10 anos de transplante de 75% - 88%  $\pm$  5%. Todas estas publicações demonstraram uma sobrevida consideravelmente maior que da nossa pesquisa. Essa diferença na sobrevida pode ter ocorrido por dois motivos importantes. Este estudo excluiu 33 pacientes que não puderam participar do estudo por diversas razões, embora estivessem vivos na data do último contato. Quando estes pacientes foram acrescentados à curva de sobrevida global (Apêndice 5), os dados do presente estudo dados ficaram similares ao de Ferry et al. (2007) e ainda permaneceram menores que os encontrados por Bhatia et al. (2007), Künkele et al. (2013), Atsuta et al. (2016) e Vrooman et al. (2017). Ao contrário das publicações citadas, este estudo não excluiu pacientes que apresentaram recaída nos primeiros dois anos de TCTH, o que também pode ter influenciado de maneira negativa a sobrevida. Apesar da análise da sobrevida global ter sido prejudicada por estes dois aspectos, a opção por uma avaliação detalhada de todos os pacientes que estavam vivos enfatizou a melhor qualidade da informação obtida.

Os resultados desta pesquisa revelaram que a sobrevida foi influenciada negativamente pelo diagnóstico de LMA, fase da doença de alto risco para recaída e pela ocorrência de recidiva da doença. Bathia et al. (2007) não encontraram diferença na sobrevida entre os pacientes transplantados por LLA e LMA, somente houve menor sobrevida nos pacientes que transplantaram com fase avançada da doença, assim como neste estudo. Diferentemente, Tomblyn et al. (2009) mostraram que sexo feminino, TCTH com doador não aparentado com incompatibilidade e CMV positivo do doador e/ou receptor influenciaram negativamente a sobrevida global; a única semelhança com os resultados desta pesquisa foi que pacientes com fase da doença de alto risco para recaída no momento do transplante apresentaram pior sobrevida. Talvez essa diferença tenha ocorrido porque Tomblyn et al. (2009) analisaram pacientes mais velhos e transplantados com mais incompatibilidades que os pacientes deste estudo.

Nos pacientes estudados do presente estudo, a incidência cumulativa da recaída foi de 13,9% (IC 95% 7,1% - 20,6%) aos dois anos de transplante, com um platô aos sete anos pós-transplante com taxa de 29,1% (IC 95% 19,9% - 38,3%). A incidência cumulativa de recaída desta pesquisa foi consideravelmente maior daquelas encontradas no trabalho de Vrooman et al. (2017) em que a taxa de ocorrência aos três anos foi de 8% (IC 95% 6% - 10%), e nos estudos de Ferry et al. (2007) e Wingard et al. (2011) em que a taxa aos 10 anos foi de 14%  $\pm$  3% e 10%, respectivamente. No atual estudo, a recaída ocorreu com maior incidência nos pacientes transplantados em fase avançada da doença, como também relatado por Jernberg et al. (2003), Tomblyn et al. (2009) e Wingard et al. (2011). Nesta pesquisa, a DECH não apresentou efeito protetor para a recaída, diferente dos estudos de Zecca et al. (2002), Jernberg et al. (2003), Tomblyn et al. (2009), Wingard et al. (2011) e Kato et al. (2019), o que pode ter sido influenciado pelo pequeno número de pacientes que desenvolveram DECH.

A recaída foi a principal causa de óbito dos pacientes da presente pesquisa (83%) depois dos dois anos de transplante, porém com uma incidência consideravelmente maior daquela revelada por Ferry et al. (2007), Wingard et al. (2011) e Vrooman et al. (2017) em que a taxa de óbito por recaída ocorreu em 39% a 47% dos pacientes. Porém não foram encontradas muitas publicações pediátricas que incluíram pacientes que tivessem apresentado recaída antes dos dois anos de transplante.

A DECH crônica permanece uma das complicações mais graves depois do TCTH, sendo uma das principais causas de morbidade tardia, e afetando a qualidade de vida dos sobreviventes de longo tempo (ZECCA et al., 2002; INAMOTO et al., 2014; ARAI et al., 2015; AFRAM et al., 2018; SHAPIRO; KAPADIA, 2018). Neste estudo, a DECH crônica ocorreu em 22 (21,8%) pacientes, com uma mediana de 118 dias pós-transplante (variação de 43 a 313 dias), sendo que oito pacientes apresentavam atividade da doença ou estavam em tratamento aos dois anos de transplante. A incidência cumulativa de DECH crônica observada na presente amostra foi de 21,8% (IC 95% 13,7% - 29,8%) aos dois anos após o TCTH, já Tomblyn et al. (2009) revelaram uma incidência cumulativa aos dois anos de 18% (IC 95% 13-23%) e Jernberg et al. (2003) uma taxa aos cinco anos de 34% com tempo mediano de ocorrência de seis meses. Apesar de várias publicações terem demonstrado que doador não aparentado e doadora feminina com receptor masculino

são fatores de risco para aumento de DECH crônica, esta pesquisa revelou que nenhuma variável analisada foi associada à maior incidência de DECH crônica, talvez pelo pequeno número de pacientes que desenvolveram a doença (JERNBERG et al., 2003; TOMBLYN et al., 2009; ARAI et al., 2015).

Sabe-se que crianças que foram tratadas apenas com quimioterapia apresentam menos risco de complicações tardias do que aquelas submetidas ao TCTH, pois estas últimas além da exposição do tratamento pré-transplante, também são expostas ao regime de condicionamento do transplante e a imunossupressão crônica, ocasionando vários efeitos tardios em uma variedade de órgãos e sistemas, como revelado neste estudo e em publicações anteriores (BRESTERs et al., 2010; ARMENIAN et al., 2011; BERBIS et al., 2013; LEVY et al., 2013; VROOMAN et al., 2017). Dos 101 pacientes analisados pela atual pesquisa, 72 pacientes (71,3%) apresentaram efeitos tardios, semelhante aos 80% encontrados na revisão de Bresters et al. (2016). Já Berbis et al. (2013) e Wilhelmsson et al. (2015) encontraram uma incidência maior (85 a 90%) de complicações tardias e Pakakasama et al. (2010) e Vrooman et al. (2017) uma incidência menor (44 a 47,3%). Dos 72 pacientes deste estudo, 44 pacientes (61,1%) apresentaram uma complicação, semelhante ao encontrado por Vrooman et al. (2017) que revelaram que pelo menos metade dos pacientes apresentaram pelo menos uma complicação, indicando que estes pacientes necessitam de seguimento por toda a vida.

O presente estudo também revelou que quanto mais longo o tempo de acompanhamento desses pacientes maior é o risco de apresentarem complicações tardias e de acometer maior número de órgãos, assim como demonstrado por Ferry et al. (2007) e Bresters et al. (2016). Por isso a importância de realizar consultas e exames regulares para ocorrer intervenção precoce. É importante lembrar que nesta pesquisa 33 pacientes foram excluídos porque não foram localizados ou não puderam comparecer para o seguimento, sendo provável que também não estejam sendo acompanhados na cidade de origem. Como relatado por Majhail (2017), fatores sociodemográficos como acesso ao centro transplantador e diferenças nos cuidados com a saúde pelos especialistas e não especialistas podem servir de barreiras para o apropriado seguimento desses pacientes no pós-transplante.

Em geral, somente crianças com leucemia de alto risco para recaída são submetidas ao TCTH, sendo que o condicionamento com ICT é um fator de risco para complicações tardias e maior severidade quando comparado ao regime de

condicionamento baseado com quimioterápicos (LEVY et al., 2013; WILHELMSSON et al., 2015; BRESTERS et al., 2016; LAWITSCHKA; PETERS, 2018). A ICT é usada no regime de condicionamento de muitas crianças com leucemias agudas, especialmente para as LLA, sendo fator de risco para alteração de tireoide, retardo do crescimento e cânceres secundários (KÜNKELE et al., 2013; LAWITSCHKA; PETERS, 2018). No início da década de 80 as crianças desta pesquisa receberam dose única de ICT, sendo que o regime passou por mudanças durante os anos até que em 1995 a ICT utilizada passou a ser hiperfracionada, sendo que esta última diminui o risco de complicações tardias. Os pacientes deste estudo que receberam regime de condicionamento com ICT desenvolveram mais efeitos tardios e mais complicações endocrinológicas, como foi demonstrado em publicações anteriores (FERRY et al., 2007; BRESTERS et al., 2010; WILHELMSSON et al., 2015; BRESTERS et al., 2016). Nesta pesquisa não foi possível comparar os efeitos tardios em relação às doses de ICT utilizadas devido ao pequeno número de pacientes que receberam ICT em dose única e fracionada. Atualmente, alguns estudos têm sido realizados com o objetivo de retirar a ICT do condicionamento de crianças com leucemias como tentativa de diminuir o risco destas complicações (BOZTUG et al., 2015; ISHIDA et al., 2015; LEE et al., 2015; HAMIDIEH et al., 2017).

O sistema endócrino é extremamente suscetível aos prejuízos causados pelos regimes de condicionamentos que usam quimioterapias em altas doses e irradiação (SHALITIN et al., 2006). Sendo assim, as complicações endocrinológicas estão entre as mais prevalentes em crianças que sobrevivem ao TCTH (PERKINS et al., 2007; BAKER et al., 2010; PAKAKASAMA et al., 2010; LEVY et al., 2013; VROOMAN et al., 2017; LAWITSCHKA; PETERS, 2018). No presente estudo essas complicações também foram muito frequentes, ocorrendo em quase 60% dos pacientes.

Os resultados da atual pesquisa mostraram que hipotireoidismo ocorreu em 23,9% dos pacientes avaliados, com mediana de tempo de surgimento de 2,4 anos após o transplante e não foi influenciado por nenhuma variável analisada. Berger et al. (2005) em um estudo com 153 pacientes transplantados por LLA encontraram que 40% dos pacientes apresentaram hipotireoidismo, com mediana do diagnóstico de 2,9 anos após o transplante e influenciado por idade mais baixa ao transplante e uso de ICT. Em outros estudos que analisaram crianças com doenças malignas e não malignas, o hipotireoidismo ocorreu em 14-30% dos pacientes, com incidência

semelhante a nossa, porém também foi correlacionado com idade mais nova ao transplante (menor de 10 anos de idade) e ao uso de ICT (SHALITIN et al., 2006; SANDERS et al., 2009; BAJWA et al., 2012).

Nesta casuística, a alteração da função gonadal ocorreu em quase metade dos pacientes analisados e foi mais comum no sexo feminino. Os dados deste estudo revelaram que 83,3% das meninas apresentaram alteração da função gonadal com mediana de idade de 14,8 anos, sendo que a idade maior ou igual a 10 anos no transplante foi associada com esta alteração. De modo semelhante a esta pesquisa, Shalitin et al. (2006, 2018) encontraram que o hipogonadismo foi mais comum nas meninas (53,3%) com média de idade de  $14,7 \pm 2,7$  anos e com idade puberal mais avançada; porém mostraram também associação com ICT. Nesta pesquisa, 23,4% dos meninos apresentaram disfunção gonadal com mediana de idade de 14,7 anos, sendo que a DECH foi o único fator associado a esta alteração. Shalitin et al. (2006, 2018) revelaram que 29% dos meninos apresentaram hipogonadismo com média de idade de  $15,2 \pm 2,2$  anos, assim como o este estudo, porém mostraram que ICT influenciou na alteração gonadal. Essa diferença nos resultados talvez possa ser explicada pelo número pequeno de pacientes desta pesquisa com alteração da função gonadal.

A incidência de gestações em pacientes pediátricos que receberam quimioterapia prévia para o tratamento de doenças malignas e após receberam condicionamento mieloablativo (principalmente na idade pós-púbere) como regime de condicionamento para o TCTH é muito baixa (HAMMOND et al., 2007; LOREN et al., 2011; METZGER et al., 2013; BALDUZZI et al., 2017). Nesta casuística, apenas uma mulher relatou ser mãe aos 31 anos, sendo que transplantou aos 17 anos (pós-púbere) por LMA e não recebeu ICT como regime de condicionamento. A infertilidade masculina também é muito comum, e neste estudo apenas dois homens relataram ser pais, sendo que estes não realizaram coleta de espermograma. Portanto, os pacientes precisam ser orientados antes do transplante sobre a provável ocorrência de infertilidade e os possíveis métodos de preservação (HAMMOND et al., 2007; BALDUZZI et al., 2017). Atualmente existem opções para preservar a fertilidade, como criopreservação de espermatozoides e de células-tronco de espermatogônias nos meninos e criopreservação de oócitos e tecido ovariano nas meninas (LOREN et al., 2011; BALDUZZI et al., 2017). Infelizmente, estas estratégias nem sempre são possíveis de serem realizadas, devido a várias razões:



falta de informação do profissional que atende antes de ser realizado tratamento, falta de serviços que realizem esses procedimentos, condições clínicas que alguns pacientes apresentam, dificuldade de procedimento na faixa etária pediátrica (especialmente a coleta de tecido ovariano), custo e dificuldade de viabilizar um procedimento que será realizado agora para garantir um desejo futuro.

Os resultados aqui encontrados revelaram que a baixa estatura ocorreu em um terço dos pacientes e foi associada à idade mais nova ao transplante (menos 10 anos de idade), ao uso de ICT e a presença de DECH. Ishiguro et al. (2009) e Bajwa et al. (2012) também mostraram que a baixa estatura ocorreu mais em pacientes que receberam o TCTH antes dos 10 anos de idade e naqueles que receberam ICT. Já Shalitin et al. (2006, 2018) revelaram uma frequência de baixa estatura de 16,5-24,7% que foi associada à ICT, mas não a associaram com idade ao transplante e presença de DECH. Estas publicações analisaram pacientes não só com doenças malignas, o que pode explicar essa diferença nos resultados.

O risco da doença cardiovascular é multifatorial, sendo que pode ter um longo período de latência e está associada com morte prematura (NIEDER et al., 2011; MAJHAIL et al., 2012; ARMENIAN et al., 2017; BATTIWALLA; TICHELLI; MAJHAIL, 2017; DUNCAN et al., 2018). Neste estudo, com tempo mediano de seguimento de 6 anos, os fatores de risco e as complicações cardiovasculares ocorreram em 24 pacientes (23,8%), sendo dislipidemia (12 pacientes) e síndrome metabólica (8 pacientes) as alterações mais frequentes. Ao contrário deste estudo, Pakakasama et al. (2010) encontraram apenas 3,5% de complicações cardiovasculares (anormalidades cardíacas e HAS) e Wilhelmsson et al. (2015) revelaram 10% de alterações cardíacas (hipertensão e disfunção ventricular esquerda) e 7,4% de dislipidemias, com tempo de seguimento de 7 a 12 anos. Duncan et al. (2018) encontraram que 4,2% dos pacientes apresentaram eventos cardiovasculares (doença da artéria coronariana, infarto do miocárdio, cardiomiopatia e acidente cerebral vascular) e 18% de dislipidemia, com seguimento mediano de oito anos. Paris et al. (2012) encontraram uma taxa elevada (32%) de síndrome metabólica em seu estudo com crianças e adolescentes pós-transplante com tempo mediano de seguimento de quatro anos. Nesta casuística, as variáveis que influenciaram no surgimento dos fatores de risco e das complicações cardiovasculares foram idade atual mais velha (cada ano a mais na idade há um aumento de 1,2 vezes no risco de complicações cardiovasculares) e sexo feminino.



Outros estudos demonstraram que sexo feminino, idade mais nova no transplante (menor de 10 anos de idade), uso de ICT e maior tempo de seguimento foram associados como fatores de risco para complicações cardiovasculares (BAJWA et al., 2012; SHALITIN et al., 2018). Cabe ressaltar que a maioria das publicações analisaram pacientes com várias doenças e separando os fatores de risco das complicações cardiovasculares. Para que essas alterações sejam diagnosticadas precocemente e tratadas é importante que os pacientes mantenham acompanhamentos regulares e que sejam orientados a manter um estilo de vida saudável (exercícios regulares, manutenção de peso adequado, não fumar e dieta saudável) (MAJHAIL et al., 2012; DEFILIPP et al., 2012; PULSIPHER et al., 2012; CHOW et al., 2016; ARMENIAN et al., 2017; ATILLA et al., 2017).

A associação de obesidade com diabetes e risco para doença cardiovascular é bem conhecida na população geral (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2017; RIAZ et al., 2018). Inicialmente, as publicações mostraram que a obesidade (avaliada pelo IMC) era maior no grupo de pós-transplantados comparados com seus doadores aparentados, sendo devida à exposição à radiação, esteroides e longos períodos de inatividade. Contudo, estudos subsequentes revelaram que os sobreviventes podem ter um IMC normal e desenvolver significativa alteração da composição corporal que resulta em aumento do percentual da massa gorda e redução da massa magra, a chamada obesidade sarcopênica (BAKER; CHOW; STEINBERGER, 2012; DEFILIPP et al., 2016). Os resultados da presente amostra mostraram que 18 pacientes apresentavam obesidade no pré-transplante e apenas um no pós-transplante dos pacientes avaliados, assim como descrito por Paris et al. (2012) que avaliaram 69 pacientes com mediana de seguimento de quatro anos e Duncan et al. (2018) que analisaram 661 pacientes com mediana de tempo de oito anos pós-transplante e também revelaram que esses pacientes apresentavam menos obesidade após o transplante. No presente estudo, a ICT não influenciou no IMC, assim como nos trabalhos de Künkele et al. (2013) e Duncan et al. (2018). Infelizmente não foi possível a avaliação da composição corporal para melhor avaliação dos pacientes aqui estudados.

Outros efeitos tardios menos frequentes também foram descritos nesta pesquisa como, por exemplo, as alterações respiratórias (7,9%), osteoarticulares (7,9%), oculares (5,0%), gastrointestinais (4,0%), neurológicas (3,0%), renais (2,0%), doenças malignas (2,0%), dentárias (1,0%) e auditivas (1,0%), sendo que nenhum

outro estudo mostrou incidências parecidas com as nossas. Pakakasama et al. (2010) relataram alterações dentárias em 1,9%, neurológicas (1,5%), auditivas (0,8%), gastrointestinais (0,4%), oculares (0,4%), músculo-esqueléticas (0,4%) e não encontraram alterações pulmonares e urinárias. Bresters et al. (2010) demonstraram que 81% dos pacientes que realizaram prova de função pulmonar apresentaram toxicidade pulmonar e 42% apresentaram alterações dentárias. Nos pacientes desta amostra que realizaram prova de função pulmonar de rotina não foi encontrado grande número de alterações e as alterações dentárias foram pesquisadas de maneira retrospectiva, podendo ser subestimada pela falta de recordação dos pacientes. Em outra publicação, Bresters et al. (2016) revelaram alterações do sistema nervoso central em 19,5% e malignidades secundárias em 4,4% dos pacientes, sendo que os pacientes foram acompanhados por mais tempo e também responderam um questionário para avaliação da parte cognitiva, mostrando que as maiores complicações do SNC foram dificuldade cognitiva, dificuldade de concentração e TDAH. Nesta pesquisa, apenas 2 pacientes apresentaram malignidades secundárias sendo que nossa mediana de acompanhamento foi de 6 anos, e os estudos mostram que quanto maior o tempo de acompanhamento maior é a incidência (SOCIÉ; BAKER; BHATIA, 2012; BRESTERS et al., 2016). De maneira geral, estas complicações não influenciaram diretamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes aqui estudados, assim como no trabalho de Bresters et al. (2010).

Neste estudo, 28 pacientes com idade atual menor que 18 anos foram avaliados para a qualidade de vida através do questionário PEDsQL<sup>TM</sup> versão 4.0, sendo que a idade no transplante, idade atual, sexo e tipo de doador não influenciaram na qualidade de vida. Como apenas três destes pacientes desenvolveram DECH crônica, não pode ser realizada análise estatística, mas percebeu-se um escore menor da parte emocional e física. Os dados observados no presente estudo se assemelham aos encontrados por Clarke et al. (2008) em que a idade e o sexo não influenciaram na qualidade de vida. Ao contrário desta pesquisa, Visentin et al. (2016) mostraram que adolescentes que receberam transplante aparentado têm desempenho melhor na escola do que as que receberam transplante não aparentado. Já Michel et al. (2007) encontraram escores menores para a parte social e Nuss e Wilson (2007) menores escores na parte emocional, diferente desta pesquisa em que encontramos menores escores para a parte

escolar; além disso, a pontuação dos pacientes deste estudo no geral foi bem maior. Na literatura existem poucos estudos que avaliam qualidade de vida em pacientes com idade menor de 18 anos que foram submetidos ao TCTH ainda quando crianças; a maioria dos estudos avalia a qualidade de vida em adultos que foram submetidos ao transplante quando crianças. Além disso, não existe questionário específico para crianças que avalie a qualidade de vida no pós-TCTH. No Brasil não existem estudos pediátricos de avaliação de qualidade de vida ao longo prazo.

Apesar dos pacientes aqui estudados terem sido transplantados quando crianças, tivemos um grupo de 43 pacientes que atingiram a idade adulta e foram avaliados para a qualidade de vida através do questionário EORTC QLQ-C30 versão 3.0, sendo que a idade atual influenciou na dificuldade financeira. O sexo, tipo de doador, presença de DECH crônica e gravidade da DECH crônica não influenciaram na qualidade de vida. Ao contrário desta casuística, Berbis et al. (2013) mostraram que os pacientes com DECH crônica apresentaram menor escore na função física, dor e na saúde global; também Pidala et al. (2011) revelaram que a DECH crônica moderada e severa influenciaram na função física, na função social e na saúde global. É importante lembrar que a maioria dos pacientes deste estudo que apresentaram DECH crônica, ao responder o questionário, esta já não estava mais em atividade, o que pode ter contribuído para o resultado ser diferente do descrito na literatura. De modo semelhante a esta pesquisa, Sundberg et al. (2013) revelaram mais desemprego (dificuldade financeira). Sinatora et al. (2017) evidenciaram que o sexo masculino influenciou na escala mental, depressão, ansiedade, distúrbios do sono e no escore global de severidade, diferente deste estudo e de outros. Assim como este estudo, Visentin et al. (2016) não mostraram diferença quanto ao tipo de doador na qualidade de vida. Pode-se concluir que os pacientes aqui estudados, tanto em idade pediátrica como em idade adulta, apresentam uma boa qualidade de vida. Ainda assim, ressalta-se a importância desta avaliação para mostrar ao STMO-CHC-UFPR os resultados e iniciar uma discussão sobre como melhorar ainda mais a qualidade de vida nestes pacientes.

Este estudo apresentou algumas limitações devido a diversas mudanças nos cuidados de suporte nos últimos 30 anos e a coleta retrospectiva de alguns dados, a não avaliação do impacto da exposição ao tratamento pré-transplante e o tempo de seguimento dos pacientes ter sido menor que em outros estudos. Alguns achados endocrinológicos também sofreram restrições, como a avaliação da baixa estatura

em que não se utilizou a estatura-alvo familiar pela falta de informação da estatura dos pais e a avaliação da função tireoidiana e gonadal que durante muitos anos não foi realizada de maneira rotineira. A avaliação da função neuropsicológica não é feita como rotina, portanto déficits leves podem não terem sido diagnosticados.

Assim como vários países da América Latina, no Brasil existem várias dificuldades para conseguir implementar com sucesso um programa de acompanhamento ao longo prazo desses pacientes. Isto inclui problemas econômicos, políticos, sociais, de infraestrutura e de pessoas especializadas. Além disso, dificuldade para manter os cuidados com a saúde na transição da infância para a vida adulta e viagens longas até o centro transplantador são outras barreiras a serem superadas pelos pacientes para manter o seguimento adequado (GALE et al., 2016).

Os resultados do presente estudo reforçam a importância de monitorar os pacientes tratados com TCTH por toda a sua vida. Resultados de acompanhamento de crianças transplantadas há mais de 10 anos são raros, principalmente no Brasil e na América Latina, necessitando de mais estudos para prevenir os efeitos tardios e melhorar a qualidade de vida dos sobreviventes de longo prazo. Também são necessários estudos sobre recaída no pós-transplante, pois esta continua sendo a principal causa de óbito dos pacientes transplantados por leucemias agudas.

A análise das complicações tardias encontradas após o transplante neste grupo de pacientes com leucemias agudas ocasionou o desenvolvimento de estratégias que poderão ter um benefício direto na vida dos pacientes, tanto a curto quanto em longo prazo. Foram criados pela pediatria do STMO-HC-UFPR *folders* de informações ao paciente (Apêndice 6) sobre alguns cuidados que devem ser adotados no pós-transplante, assim como uma lista (Apêndice 7) que contém as possíveis complicações pós-transplante e de exames a serem solicitados para o acompanhamento destes pacientes. Ainda foi possível chamar a atenção da equipe para a necessidade da avaliação da qualidade de vida dos sobreviventes do transplante e se possível torná-la uma avaliação de rotina no pré e pós- transplante.

## 6 CONCLUSÕES

1. Os pacientes que transplantaram há mais tempo apresentaram mais efeitos tardios e estes foram em maior número. Os pacientes que receberam ICT apresentaram mais complicações tardias e mais complicações endocrinológicas. As complicações endocrinológicas foram muito frequentes, sendo o hipogonadismo detectado em 46,8%, a baixa estatura em 33,7% e o hipotireoidismo detectado em 23,9%. Outras complicações também foram descritas em menor frequência.

2. A probabilidade de sobrevida dos 101 pacientes transplantados com menos de 18 anos de idade por leucemia aguda e que viveram mais de dois anos após o TCTH foi de 73,6% (IC 95% 63,2%-81,5%) aos 5 anos, 68,9% (IC 95% 57,7%-77,7%) aos 10 anos e 63,7% (IC 95% 50,9%-74,0%) aos 15 anos. A sobrevida foi influenciada de maneira negativa pelo diagnóstico de LMA, pela fase avançada da doença no momento do transplante e pela ocorrência de recaída.

3. A incidência cumulativa de DECH crônica aos dois anos foi de 21,8% (IC 95% 13,7%-29,8%), com uma mediana de 118 dias pós-transplante, variando de 43 a 313 dias. Dos oito pacientes que apresentavam DECH crônica em atividade aos dois anos de transplante, a maioria desenvolveu DECH considerada moderada ou grave com envolvimento de pelo menos três órgãos. Nenhum fator influenciou de maneira negativa a ocorrência de DECH crônica. A DECH crônica e suas complicações foram a segunda causa de óbito (6,7%).

4. A incidência cumulativa de recaída aos dois anos foi de 13,9% (IC 95% 7,1%-20,6%). A recaída ocorreu entre 0,49 a 6,11 anos com uma mediana de 2,03 anos. A recaída foi influenciada pela fase avançada da doença e pelo

diagnóstico de LMA, sendo a principal causa de óbito (83,3%). Somente dois pacientes apresentaram neoplasias secundárias.

5. A qualidade de vida dos pacientes com idade atual menor de 18 anos não foi influenciada pela idade no transplante, idade atual, sexo, tipo de doador e tempo de seguimento. A qualidade de vida dos pacientes com idade atual maior ou igual a 18 anos não foi influenciada pelo sexo, tipo do doador, ocorrência de DECH crônica e seu escore de severidade; a idade atual influenciou na dificuldade financeira. Verificou-se que de maneira geral os pacientes apresentam boa qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

AARONSON, N.K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 85, n. 5, p. 365-376, 1993.

AFRAM, G. et al. Reduced intensity conditioning increases risk of severe cGVHD: identification of risk factors for cGVHD in a multicenter setting. **Medical Oncology**. v. 35, n. 6, p. 79, Apr. 2018. DOI. 10.1007/s12032-018-1127-2. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12032-018-1127-2#citeas>. Acesso em: 01 ago. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Manual de Diretrizes para o Enfrentamento da Obesidade na Saúde Suplementar Brasileira**. Rio de Janeiro, 2017.

ALLEWELT, H. et al. Late effects after Umbilical Cord Blood Transplantation in Very Young Children after Busulfan-Based, Myeloablative Conditioning. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 22, n. 9, p. 1627- 1635, 2016.

ARAI, S. et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 21, n. 2, p. 266-274, 2015.

ARMENIAN, S.H. et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). **Blood**. v. 118, n. 5, p. 1413-1420, 2011.

ARMENIAN, S.H.; CHOW, E.J. Cardiovascular Disease in Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. **Cancer**. v. 120, n. 4, p. 469-479, 2014.

ARMENIAN, S.H. et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated

Risk Factors Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 23, n. 2, p. 201-210, 2017.

ATILLA, E. et al. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. **Clinical Transplantation**. v. 31, n. 10, Oct. 2017. DOI. 10.1111/ctr.13062. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753218>. Acesso em: 05 mar. 2018.

ATSUTA, Y. et al. Late Mortality and Causes of Death among Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 22, n. 9, p. 1702-1709, 2016.

BACIGALUPO, B. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 15, n. 12, p. 1628-1633, 2009.

BAJWA, R. et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. **Pediatric Transplantation**. v. 16, n. 8, p. 872-878, 2012.

BAKER, K.S.; BRESTERS, D.; SANDE, J.E. The Burden of Cure: Long-term Side Effects Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children. **The Pediatric Clinics of North America**. v. 57, n. 1, p. 323-342, 2010.

BAKER, K.S. et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. **Leukemia**. v. 24, n. 12, p. 2039-2047, 2010.

BAKER, K.S.; CHOW, E.; STEINBERGER, J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. v. 47, n. 5, p. 619-625, 2012.

BAKER, K. et al. Total body irradiation dose and risk of subsequent neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Blood**. April 16, 2019. Pré-publicação. DOI. 10.1182/blood.2018874115.

BALDUZZI, A. et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases



Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. **Bone Marrow Transplantation.** v. 52, n. 10, p. 1406-1415, 2017.

BARKER, J.N. et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. **Blood.** v. 97, n. 10, p. 2957-2961, 2001.

BARRERA, M.; ATENAFU, E.; HANCOCK, K. Longitudinal health-related quality of life outcomes and related factors after pediatric SCT. **Bone Marrow Transplantation.** v. 44, n. 4, p. 249-256, 2009.

BATTIWALLA, M. et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: Developing Recommendations to Improve Survivorship and Long-Term Outcomes. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 23, n. 1, p. 6-9, 2017.

BATTIWALLA, M.; TICHELLI, A.; MAJHAIL, N.S. Long-Term Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Roadmap for Research and Care. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 23, n. 4, p. 184-192, 2017.

BERBIS, J. et al. A French Cohort of Childhood Leukemia Survivors: Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Health Status and Quality of Life. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 19, n. 7, p. 1065-1072, 2013.

BERGER, C. et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. **Bone Marrow Transplantation.** v. 35, n. 10, p. 991-995, 2005.

BEVANS, M. et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Patient-Centered Outcomes Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation.** v. 23, n. 4; p. 538-551, 2017.

BHATIA, S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. **Blood Cells, molecules, and Diseases.** v. 31, n. 1, p. 84-92, 2003.

BHATIA, S.; ROBINSON, L. Epidemiology of leukemia in childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. **Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood**. 6th ed. Philadelphia: Saunders. p.1081-1100, 2003.

BHATIA, S. et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. **Blood**. v. 110, n. 10, p. 3784-3792, 2007.

BHATIA, S. et al. NCI, NHLBI First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Etiology and Pathogenesis of Late Effects after HCT Performed in Childhood-Methodologic Challenges. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 17, n. 10, p. 1428- 1435, 2011.

BHATIA, S.; ARMENIAN, S.H.; LANDIER, W. How I monitor long-term and late affects after blood or marrow transplantation. **Blood**. v. 130, n. 11, p. 1302-1314, 2017.

BITAN, M. et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. **Blood**. v. 123, n. 10, p. 1615-1620, 2014.

BONFIM, C.M.S. **Análise das complicações tardias após o transplante de células-tronco hematopoéticas em pacientes com Anemia de Fanconi**. 109 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

BOZTUG, H. et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. **Annals of Hematology**. v. 94, n. 2, p. 297-306, 2015.

BRESTERS, D. et al. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-center study. **Bone Marrow Transplantation**. v. 45, n. 1, p. 79-85, 2010.

BRESTERS, D. et al. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. **Bone Marrow Transplantation**. v. 51, n. 11, p. 1482-1489, 2016.

BROWN, V.I. Historical Overview of Pediatric HSCT. In: Brown, V.I.. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist**. Hershey: Springer, 2018. p. 7-18. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-63146-2>. Acesso em: 08 ago. 2018.

BUCHBINDER, D. et al. Neurocognitive dysfunction in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Expert Review from the Late Effects and quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. **Bone Marrow Transplantation**. v. 53, n. 5, p. 535-555, 2018.

CHOW, E.J. et al. Late Cardiovascular Complications after Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 20, n. 6, p. 794-800, 2014.

CHOW, E.J. et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 22, n. 5, p. 782-795, 2016.

CHOW, E.J. et al. Morbidity and Mortality Differences Between Hematopoietic Cell Transplantation Survivors and Other Cancer Survivors. **Journal of Clinical Oncology**. v. 35, n. 3, p. 306-312, 2017.

CLAVERT, A. et al. Late Complications and Quality of Life after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 23, n. 1, p. 140-146, 2017.

CLARKE, S.A. et al. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. **Bone Marrow Transplantation**. v. 42, n. 2, p. 73-82, 2008.

COHEN, A. et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, suppl. 2, p. S43-S48, 2008.

CUTLER, C.S.; KORETH, J.; RITZ, J. Mechanism approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. **Blood**. v. 129, n. 1, p. 22-29, 2017.

DAHLLÖF, G. Oral and Dental Late Effects after Pediatric Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, n. 1, suppl. 1, p. 81-83, 2008.

DAHLLÖF, G.; HINGORANI, S.R.; SANDERS, J.E. Late Effects following Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, n. 1, suppl. 1, p. 88-93, 2008.

DEFILIPP, Z. et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 22, n.8, p. 1493-1503, 2016.

DEHN, J. et al. Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: Factors Associated with a Better HLA Match. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 14, n. 12, p. 1334-1340, 2008.

DUNCAN, C.N. et al. Late cardiovascular morbidity and mortality following pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. v. 53, n. 10, p. 1278-1287, 2018.

DVORAK, C.C. et al. NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges – Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 17, n. 12, p. 1725-1738, 2011.

EISSA, H.M. et al. Chronic disease burden and frailty in survivors of childhood HSCT: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. **Blood Advances**. v. 1, n. 24, p. 2243-2246, 2017.

ECKRICH, M.; PASQUINI, M. Hematopoietic cell transplantation in Latin America. **Hematology**. v. 17, suppl. 1, p. S189-S191, 2012.

FARACI, M. et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, suppl. 2, p. S49-S57, 2008.

FERREIRA, E. et al. Bone Marrow Transplantation in Brazil. **Human Immunology**. v. 14, n. 3, p. 324-332, 1985.

FERRY, C. et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. **Bone Marrow Transplantation**. v. 40, n. 3, p. 219-24, 2007.

FILIPOVICH, A.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 11, n. 12, p. 945-955, 2005.

FLOMENBERG, N. et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. **Blood**. v. 104, n. 7, p. 1923-30, 2004.

FLOWERS, M.E.D.; MARTIN, P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. **Blood**. v. 125, n. 4, p. 606-615, 2015.

FRY, T.; WILLASCH, A.; BADER, P. The Graft-Versus-Tumor Effect in Pediatric Malignancy. **Pediatric Clinics of North America**. v. 57, n. 1, p. 67-81, 2010.

GALE, R.P. et al. Haematopoietic cell transplants in Latin America. **Bone Marrow Transplantation**. v. 51, n. 7, p. 898-905, 2016.

GASSAS, A. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Infants. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 62, n. 3, p. 517-521, 2015.

GIRALT, S. et al. Reduced intensity conditioning regimen workshop-defining the dose spectrum: Report of a Workshop Convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 15, n. 3, p. 367-369, 2009.

GRATWOHL, A. et al. One million haematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. **The Lancet Haematology**. v. 2, n. 3, p. e91-100, Mar. 2015. DOI. 10.1016/S2352-3026(15)00028-9. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(15\)00028-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(15)00028-9/fulltext).

Acesso em: 01 fev. 2019.

GYURKOCZA, B.; SANDMAIER, B.M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. **Blood**. v. 124, n. 3, p. 344-353, 2014.

HAMIDIEH, A.A. et al. Outcome Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Total Body Irradiation-Free Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Patients with and Without Central Nervous System Involvement. **Biology of Blood Marrow Transplantation**. v. 23, n. 12, p. 2110-2117, 2017.

HAMMOND, C; ABRAMS, J.R.; SYRJALA, K.L. Fertility and Risk Factors for Elevated Infertility Concern in 10-Year Hematopoietic Cell Transplant Survivors and Case-Matched Controls. **Journal of Clinical Oncology**. v. 25, n. 23, p. 3511-3517, 2007.

HOFFMAN, R.; BENZ JR., E.J.; SHATTIL, S.J.; FURIE, B.; COHEN, H. J.; SILBERSTEIN, L. E.; MCGLAVE, P. **Hematology: Basic Principles and Practice**. Fourth Edition. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005.

HOFFMEISTER, P.A.; STORER, B.E.; SANDERS, J.E. Diabetes Mellitus in Long-Term Survivors of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. **Journal Pediatric Hematology and Oncology**. v. 26, n. 2, p. 81-90, 2004.

INAGAKI, J. et al. A single-center analysis of chronic graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after alternative donor stem cell transplantation in children with hematological malignancies. **International Journal of Hematology**. v. 105, n.5, p. 676-685, 2017.

INAMOTO, Y. et al. Association of severity of organ involvement with mortality and recurrent malignancy in patients with chronic graft-versus-host disease. **Haematologica**. v. 99, n.10, p. 1618-1623, 2014.

INAMOTO, Y.; LEE, S.J. Late effects of blood and marrow transplantation. **Haematologica**. v. 102, n. 4, p. 614-625, 2017.

ISHIDA, H. et al. Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 62, n. 5, p. 883-889, 2015.

ISHIGURO, H. et al. Growth and Endocrine Function in Long-Term Adult Survivors of Childhood Stem Cell Transplant. **Clinical Pediatric Endocrinology**. v. 18, n. 1, p. 1-14, 2009.

JACKSON, T.J. et al. Musculoskeletal complications following total body irradiation in hematopoietic stem cell transplant patients. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 65, n. 4, Apr. 2018. DOI. 10.1002/pbc.26905. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.26905>. Acesso em: 02 ago. 2018.

JACOBSON, D.A. The importance of long-term follow-up in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. v. 50, p. 749-750, 2015.

JAGASIA, M.H. et al. National Institutes of Health Consensus development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 21, n. 3, p. 389-401, 2015.

JERNBERG, A.G et al. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. **Bone Marrow Transplantation**. v. 31, n. 3, p. 175-181, 2003.

KATO, K. et al. Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. **Blood**. v. 125, n. 8, p. 1352-1354, 2015.

KATO, M. et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. **Bone Marrow Transplantation**. v. 54, n. 1, p. 68-75, 2019.

KELLY, D.L. et al. Neurocognitive Dysfunction in Hematopoiesis Cell Transplant Recipients: Expert Review from the Late effects and Quality of Life Working Committee of the Centers for International Blood and Marrow Transplant Research

and Complications and Quality of Life Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 24, n. 2, p. 228-241, 2018.

KENNEY, L.B. et al. Male Reproductive Health After Childhood, Adolescence, and Young Adult Cancers: A Report From the Children's Oncology Group. **Journal of Clinical Oncology**. v. 30, n. 27, p. 3408-3416, 2012.

KITKO, C.L.; GATWOOD, K.; CONNELLY, J. Preparing the Patient for HSCT: Conditioning Regimens and Their Scientific Rationale. In: Brown, V.I.. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist**. Hershey: Springer, 2018. p. 139-174. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-63146-2>. Acesso em: 08 ago. 2018.

KLATCHOIAN, D.A. et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**. v. 84, n. 4, p. 308-315, 2008.

KÜNKELE, A. et al. Long-Term Follow-Up of Pediatric Patients Receiving Total Body Irradiation Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Post-Transplant Survival of > 2 Years. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 60, n.11, p. 1792-1797, 2013.

KUROSAWA, S. et al. Changes in incidence and causes of non-relapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome: analysis of the Japan Transplant Outcome Registry. **Bone Marrow Transplantation**. v. 48, n. 4, p. 529-536, 2013.

LANDIER, W.; ARMENIAN, S.; BHATIA, S. Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. **The Pediatric Clinics of North America**. v. 62, n.1, p. 275-300, 2015.

LAWITSCHKA, A.; PETERS, C. Long-term Effects of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Current Oncology Reports**. v. 20, n. 9, p.74- 83, 2018.

LEE, J.W. et al. Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation using a targeted once-daily intravenous busulfan-fludarabine-etoposide regimen in



pediatric and infant acute lymphoblastic leukemia patients. **Biology of Blood Marrow Transplantation**. v. 21, n. 1, p. 190-195, 2015.

LEE, S.J. Classification system for chronic graft-versus host disease. **Blood**. v. 129, n. 1, p. 30-37, 2017.

LEVY, J.M.M. et al. Late Effects of Total Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children Under 3 Years of Age. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 60, n. 4, p. 700-704, 2013.

LI, X. et al. Avascular Necrosis of Bone after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Adolescents. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 20, n. 4, p. 577-592, 2014.

LOREN, A.W. et al. Pregnancy after Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 17, n. 2, p. 156-166, 2011.

MACDONALD, K.P.A.; HILL, G.R.; BLAZAR, B.R. Chronic graft-versus-host-disease: biological insights from preclinical and clinical studies. **Blood**. v. 129, n. 1, p. 13-21, 2017.

MAJHAIL, N.S. et al. Hypertension and Diabetes Mellitus in Adult and Pediatric Survivors of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 15, p. 1100-1107, 2009.

MAJHAIL, N.S. Secondary cancers following allogeneic haematopoietic cell transplantation in adults. **British Journal of Haematology**. v. 154, n. 3, p. 301-310, 2011.

MAJHAIL, N.S. et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 18, n. 3, p. 348-371, 2012.

MAJHAIL, N.S.; RIZZO, J.D. Surviving the cure: long term follow-up of hematopoietic cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**. v. 48, n. 9, p. 1145-1151, 2013.

MAJHAIL, N.S. Long Term Complications After Hematopoietic Cell Transplantation. **Hematology Oncology Stem Cell Therapy**. v. 10, n. 4, p. 220-227, 2017.

MARTIN, P.J. et al. Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation. **Journal of Clinical Oncology**. v. 28, n. 6, p. 1011- 1016, 2010.

MCFARREN, A.; PULSIPHER, M.A. Pre-transplantation: Indications and Timing. In: Brown, V.I. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist**. Hershey: Springer, 2018. p. 57-76.

METZGER, M.L. et al. Female Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Guidelines for the Assessment and Management of Female Reproductive Complications. **Journal of Clinical Oncology**. v. 31, n. 9, p. 1239-1246, 2013.

MICHEL, G. et al. Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: the impact of haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. v. 40, n. 9, p. 897-904, 2007.

MORTON, L.M. et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Subsequent Neoplasms Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 23, n. 3, p. 367-378, 2017.

MOSSALLAM, G.I.I.; SMITH, A.G.; MCFARLAND, C. Comparison of variable number tandem repeat and short tandem repeats genetic markers for qualitative and quantitative chimeris analysis post allogeneic stem cell transplantation. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**. v. 17, n. 2, p. 103-113, 2005.

NAKAGAWA, R. et al. Total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation during early childhood is associated with the risk for diabetes mellitus. **Endocrine**. v. 61, n. 1, p. 76-82, 2018.

NIEDER, M. L. et al. National Cancer Institute- National Heart, Lung and Blood Institute/ Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on Late Effects After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Long-Term Organ Damage and Dysfunction. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 17, n. 11, p. 1573-84, 2011.

NUSS, S.L.; WILSON, M.E. Health-Related Quality of Life Following Hematopoietic Stem Cell Transplant During Childhood. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**. v. 24, n. 2, p. 106-115, 2007.

PAKAKASAMA, S. et al. Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study from Thai Pediatric Oncology Group. **International Journal of Hematology**. v. 91, n. 5, p. 850-854, 2010.

PARIS, C. et al. Evaluation of Metabolic Syndrome After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 59, n. 2, p. 306-310, 2012.

PARSONS, S.K. et al. NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Health-Related Quality of Life, Functional, and Neurocognitive Outcomes. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 18, n. 2, p. 162-171, 2012.

PEREZ, L.E. Outcomes from Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Cancer Control**. v. 18, n. 4. p. 216-211, 2011.

PERKINS, J. L. et al. Long-Term Follow-Up of Children who Underwent Hematopoietic Cell Transplant (HCT) for AML or ALL Less Than 3 Years of Age. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 49, n. 7, p. 958-63, 2007.

PIDALA, J. et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. **Blood**. v. 117, n. 17, p. 4651-4657, 2011.

PIRLS, F. et al. Characterization and Risk Factor Analysis of Osteoporosis in a Large Cohort of patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 22, n. 8, p. 1517-1524, 2016.

PIZZO, P. A.; POPLACK, D. G. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 5 ed. Phildickian: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

PUI, C.H.; ROBISON, L.L.; LOOK, A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. **The Lancet**. v. 317, n. 9617, p. 1030-43, 2008.

PULSIPHER, M.A. et al. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/ Pediatric Blood Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: The Need for Pediatric-Specific Long-Term Follow-up Guidelines. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 18, n. 3, p. 334-347, 2012.

**REDOME**. Disponível em: <[redome.inca.gov.br/o-redome/dados/](http://redome.inca.gov.br/o-redome/dados/)>. Acesso em: 21 janeiro 2019.

REINFJELL, T.; TREMOLADA, M.; ZELTZER, L. A Review of Demographic, Medical, and Treatment Variables Associated with Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Survivors of Hematopoietic Stem Cell (HSCT) and Bone Marrow Transplantation (BMT) during Childhood. **Frontiers in Psychology**. v. 8, n. 253, Mar. 2017. DOI. 10.3389/fpsyg.2017.00253. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344915/>. Acesso em: 05 jul. 2017.

RESTREPO, A. Transplante de Medula Osea de triliza identical a paciente com Hemoglobinuria Paroxistica Nocturna Y Anemia Aplastica. **Acta Medica Colombiana**. v. 10, p. 168-170, 1985.

RIAZ, H. et al. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. **JAMA Network Open**. v. 1, n. 7, Nov. 2018. DOI. 10.1001/jamanetworkopen.2018.3788. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324374/>. Acesso em: 10 abr. 2019.

ROSENFIELD, R.M.; COOKE, D.; COOKE, W.; RADOVICK, S. Puberty and its Disorders in the female. In: SPERLING, M. **Pediatric Endocrinology**. 3rd Ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2008. p. 562- 565.

RUTTER, M.M.; ROSE, S.R. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. **Current Opinions in Pediatrics**. v. 19, n. 4, p. 480-7, 2007.

SANDERS, J.E. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. **Bone Marrow Transplantation**. v. 41, n. 2, p. 223-227, 2008.

SANDERS, J.E. et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. **Blood**. v. 113, n.2, p. 306-308, 2009.

SCHOEMANS, H.M. et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus host disease assessment. **Bone Marrow Transplantation**. v. 53, n. 11, p. 1401-1415, 2018.

SCHOLL, S. et al. Impact of early NK cell recovery on development of GvHD and CMV reactivation in dose-reduced regimen prior to allogeneic PBSCT. **Bone Marrow Transplantation**. v. 35, n. 2, p. 183-190, 2005.

SETH, R.; SINGH, A. Leukemias in Children. **The Indian Journal of Pediatrics**. v. 82, n. 9, p. 817-824, 2015.

SHALITIN, S. et al. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. **Bone Marrow Transplantation**. v. 37, n. 12, p. 1109-1117, 2006.

SHALITIN, S. et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. **Hormone Research in Paediatrics**. v. 89, n. 2, p. 108, 121, 2018.

SHAPIRO, T.W.; KAPADIA, M. Chronic GvHD. In: Brown, V.I. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist**. Hershey: Springer, 2018. p. 269-282. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-63146-2>. Acesso em: 08 ago. 2018.

SHIMONI, A. et al. Secondary malignancies after allogeneic stem-cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning; the incidence is not reduced. **Leukemia**. v. 27, n. 4, p. 829-835, 2013.

SINATORA, F. et al. Quality of Life and Psychopathology in Adults Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood: A Qualitative and Quantitative Analysis. **Frontiers in Psychology**. v. 8, n. 1316, Aug. 2017. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01316. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28848462>. Acesso em: 08 dez. 2017.

SOCIÉ, G. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic cell transplantation. **Blood**. v. 101, n. 9, p. 3373-3385, 2003.

SOCIÉ, G; BAKER, K.S.; BHATIA, S. Subsequent Malignant Neoplasms after Hematopoietic Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 18, supl. 1, p. S139-S150, 2012.

SOCIÉ, G.; RITZ, J. Current issues in chronic graft-versus-host-disease. **Blood**. v. 124, n. 3, p. 374-384, 2014.

SOUZA, J.G.S. et al. Instrumentos utilizados na avaliação da qualidade de vida de crianças brasileiras. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 32, n. 2, p 272-278, 2014.

SUN, C.L. et al. Burden of Morbidity in 10+ Year Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation: Report from the Bone Marrow Transplantation Survivor Study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 19, n. 7, p. 1073-1080, 2013.

SUNDBERG, K.K. et al. Self-reported quality of life in long-term survivors of childhood lymphoblastic malignancy treated with hematopoietic stem cell transplantation versus conventional therapy. **Pediatric Blood & Cancer**. v. 60, n. 8, p. 1382-1387, 2013.

TAUCHMANOVÀ, L. et al. Avascular Necrosis in Long-Term Survivors after Allogeneic or Autologous Stem Cell Transplantation. **Cancer**. v. 97, n. 10, p. 2453-2461, 2003.

TICHELLI, A.; BHATIA, S.; SOCIÉ, G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Haematology**. v. 142, n. 1, p. 11-26, 2008.

**The Children's Oncology Group.** Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 4.0, 2013. Disponível em: <<http://www.survivorshipguidelines.org/>>. Acesso em 01 maio 2017.

**The Children's Oncology Group.** Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 5.0, 2018. Disponível em: <<http://www.survivorshipguidelines.org/>>. Acesso em 02 fevereiro 2019.

**The EORTC QLQ-C30, 2001.** Disponível em: <https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>. Acesso em 01 julho 2017.

**The PedsQL™ – Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory, 2003.** Disponível em: <http://www.pedsql.org/aboutpedsql.html>. Acesso em 01 julho 2017.

THOMAS, E. D.; BLUME, K.G.; FORMAN, S.J. **Hematopoietic cell transplantation.** 3rd edition, Boston: Blackwell Science, 2004.

TOMBLYN, M. B. et al. Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of Graft Sources and Long-Term Outcome. **Journal of Clinical Oncology.** v. 27, n. 22, p. 3634-3641, 2009.

TORRES, L. et al. Distribution of HLA-A, -B and -DRB1 antigenic groups and haplotypes from the Brazilian Bone Marrow Donor Registry (REDOME). **Human Immunology.** v. 78, n. 10, p. 602-609, 2017.

TUNCER, H.H. et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic cell transplantation. **World Journal of Gastroenterology.** v. 18, n. 16, p. 1851-1860, 2012.

VARNI, J.W.; SEID, M.; RODE, C.A. The PEDsQL™: Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory. **Medical Care.** v. 37, n. 2, p. 126-139, 1999.

VARNI, J.W.; SEID, M.; KURTIN, P.S. The PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. **Medical Care.** v. 39, n. 8, p. 800-812, 2001.

VARNI, J.W.; LIMBERS, C.A.; BURWINKLE, T.M. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. **Health and Quality of Life Outcomes**. v. 5,. 43, Jul. 2007. DOI. 10.1186/1477-7525-5-43. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-5-43>. Acesso em: 10 mar. 2019.

VIGORITO, A. C. et al. A multicenter feasibility study of chronic graft-versus-host disease according to the National Institute of Health criteria: efforts to establish a Brazil-Seattle consortium as a platform for future collaboration in clinical trials. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 33, n. 4, p. 283-9, 2011.

VISENTIN, S. et al. The Impact of Donor Type on Long-Term Health Status and Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Acute Leukemia: A Leucémie de l'Enfant et de L'Adolescent Study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 22, n. 11, p. 2003-2010, 2016.

VOLTARELLI, J.C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E.T.T. **Transplante de Célula Tronco Hematopoética**. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

VROOMAN, L. M. et al. Survival and Late Effects after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy at Less Three Years of Age. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. v. 23, n. 8, p. 1327-1334, 2017.

**WHO Child Growth Standards, 2006**. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/en>>. Acesso em 20 janeiro 2016.

**WHO Global Recommendations on Physical Activity for Health, 2011**. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html>. Acesso em 1 outubro 2015.

**WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007**. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>. Acesso em 20 janeiro 2016.



WILHELMSSON, M. et al. Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT – two decades of longitudinal follow-up. **Bone Marrow Transplantation**. v. 50, n. 6, p. 850-857, 2015.

WINGARD, J. R. et al. Long-Term Survival and Late Deaths After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. **Journal of Clinical Oncology**. v. 29, n. 16, p. 2230-9, 2011.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

ZECCA, M. et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. **Blood**. v. 100, n. 4, p. 1192-1200, 2002.

## APÊNDICE 1- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome: \_\_\_\_\_  
 REG: \_\_\_\_\_  
 Idade no transplante: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_  
 Sexo: ( ) M ( ) F Etnia: ( ) branca ( ) negra ( ) indígena  
**PRÉ TMO**  
 Diagnóstico da doença: \_\_\_\_\_  
 Fase da doença: \_\_\_\_\_  
 Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Idade no diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Tratamento pré TMO: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Transfusões prévias: ( ) sim ( ) não papa: \_\_\_\_\_ plaquetas: \_\_\_\_\_  
 Tipo sanguíneo: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_  
 Outros comentários pré TMO: \_\_\_\_\_  
**DOADOR**  
 Tipo: ( ) aparentado ( ) não aparentado  
 Sexo: ( ) M ( ) F  
 Tipo sanguíneo: \_\_\_\_\_  
 Compatibilidade HLA: \_\_\_\_\_  
**FONTE DE CÉLULAS**  
 ( ) medula óssea ( ) sangue de cordão ( ) sangue periférico  
**CONDICIONAMENTO**  
 CFA: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 BUS: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 TBI: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 ATG: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 Outro: \_\_\_\_\_  
**IMUNOPROFILAXIAS**  
 CSA: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 MTX: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 CTC: ( ) sim ( ) não dose: \_\_\_\_\_  
 Outra: \_\_\_\_\_  
 Retirada da imunossupressão: \_\_\_\_\_  
**DATA TMO:** \_\_\_\_\_  
**PEGA DO ENXERTO:** ( ) sim ( ) não ( ) parcial ( ) completa  
**REJEIÇÃO:** ( ) sim ( ) não  
**RECUPERAÇÃO AUTÓLOGA:** ( ) sim ( ) não  
**DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO**  
 ( ) sim ( ) não  
 ( ) aguda; grau: \_\_\_\_\_ local \_\_\_\_\_  
 data início: \_\_\_\_\_ tratamento: \_\_\_\_\_  
 ( ) crônica; classificação NIH: \_\_\_\_\_; local \_\_\_\_\_  
 data início: \_\_\_\_\_; tratamento: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Óbito relacionado a DECH ( ) sim ( ) não  
**COMPLICAÇÕES**

(     ) cardíaca

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) respiratória

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) endócrina

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) ocular

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) gastrointestinal

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) renal

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) SNC

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) osteo-articular

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) dentária

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) doença maligna secundária

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

(     ) outra

Qual: \_\_\_\_\_ data: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

### EVOLUÇÃO

Data consulta: \_\_\_\_\_; idade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ Circ. Abdominal: \_\_\_\_\_

Desenvolvimento puberal: \_\_\_\_\_

Fertilidade: \_\_\_\_\_

Desenvolvimento cognitivo/ escolaridade: \_\_\_\_\_

Qualidade de vida: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

Estado civil: (     ) solteiro (     ) casado (     ) separado (     ) viúvo

Trabalho: (     ) sim (     ) não; qual : \_\_\_\_\_

Sedentário: (     ) sim (     ) não

Tabagista: (     ) sim (     ) não

Recaída: (     ) sim (     ) não data: \_\_\_\_\_ local: \_\_\_\_\_

Óbito: (     ) sim (     ) não data: \_\_\_\_\_ causa: \_\_\_\_\_

### EXAMES IMPORTANTES

---

---

---

---

---

---

---

---

## APÊNDICE 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Daniela Hespanha Marinho, pesquisadora da Universidade Federal do Paraná, estou convidando você que realizou transplante de célula tronco hematopoética por leucemia aguda a participar do estudo intitulado “Análise das complicações tardias após Transplante de Célula Tronco Hematopoética em pacientes pediátricos com Leucemia Aguda”. A pesquisa ajudará a conhecer quais as complicações mais frequentes depois do transplante e assim tentar melhorar a qualidade de vida destes pacientes. O objetivo desta pesquisa é verificar as complicações após os dois anos de transplante em pacientes que realizaram transplante de célula tronco hematopoética por leucemia aguda quando menores de 18 anos de idade, além de verificar a qualidade de vida atual.

Caso você participe da pesquisa, será necessário apenas comparecer na sua consulta de rotina no Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC – UFPR e ser atendido pela pesquisadora desta pesquisa.

Para tanto você deverá comparecer no ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea para exames de rotina (coleta de exames de sangue, exames radiológicos e outros que forem necessários) e será consultado pela pesquisadora. Os dados serão anotados numa folha a parte e serão analisados posteriormente. Como serão analisados apenas os exames que foram feitos durante sua consulta de rotina, não haverá outros riscos ou desconfortos para você participar desta pesquisa. Além disso, você responderá um questionário sobre qualidade de vida, também não trazendo nenhum risco ou desconforto.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: conhecer as complicações após dois anos de transplante por leucemia aguda nos pacientes pediátricos e qualidade de vida e assim poder melhorar o tratamento e a qualidade de vida destes pacientes. No entanto, você não será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

A pesquisadora Dra. Daniela Hespanha Marinho, do Serviço de Transplante de Medula Óssea-HC-UFPR, pode ser contatada no Ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC – UFPR,

Rua General Carneiro 181, de segunda a sexta-feira das 8:00 as 12:00h, ou pelos telefones (41) 3360- 1032 e (41) 9956-9926 ou e-mail:

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável

legal \_\_\_\_\_

dhmarinho@hotmail.com, para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas pela Dra Carmem Maria Sales Bonfim, orientadora do estudo e médica do serviço. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

<p>Rubricas:</p> <p>Participante da Pesquisa e /ou responsável</p> <p>legal_____</p>
--

Eu, \_\_\_\_\_, li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão. Eu fui informado que serei atendido sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

---

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

---

(Nome e Assinatura do Pesquisador- Daniela Hespanha Marinho)

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

### **APÊNDICE 3- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA EM CRIANÇAS (0 A 17 ANOS)**

Eu, Daniela Hespanha Marinho, pesquisadora da Universidade Federal do Paraná, estou convidando seu filho(a) que realizou transplante de célula tronco hematopoética por leucemia aguda a participar do estudo intitulado “Análise das complicações tardias após Transplante de Célula Tronco Hematopoética em pacientes pediátricos com Leucemia Aguda”. A pesquisa ajudará a conhecer quais as complicações mais frequentes depois do transplante e assim tentar melhorar a qualidade de vida destes pacientes. O objetivo desta pesquisa é verificar as complicações após os dois anos de transplante em pacientes que realizaram transplante de célula tronco hematopoética por leucemia aguda quando menores de 18 anos de idade, além de verificar a qualidade de vida atual.

Caso seu filho(a) participe da pesquisa, será necessário apenas comparecer na sua consulta de rotina no Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC – UFPR e ser atendido pela pesquisadora desta pesquisa.

Para tanto seu filho(a) deverá comparecer no ambulatório do Serviço de Transplante de Medula Óssea para exames de rotina (coleta de exames de sangue, exames radiológicos e outros que forem necessários) e será consultado pela pesquisadora. Os dados serão anotados numa folha a parte e serão analisados posteriormente. Como serão analisados apenas os exames que foram feitos durante a consulta de rotina de seu filho(a), não haverá outros riscos ou desconfortos para seu filho(a) participar desta pesquisa. Além disso, você e/ou seu filho (a) responderá um questionário sobre qualidade de vida, também não trazendo nenhum risco ou desconforto.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: conhecer as complicações após dois anos de transplante por leucemia aguda nos pacientes pediátricos e qualidade de vida e assim poder melhorar o tratamento e a qualidade de vida destes pacientes. No entanto, seu filho(a) não será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

A pesquisadora Dra. Daniela Hespanha de Transplante de Medula Óssea-HC-UFPR, ser contatada no Ambulatório do Serviço de T UFPR, Rua General Carneiro 181, de segunda

Rubricas:  
Participante da Pesquisa e /ou responsável  
legal \_\_\_\_\_

a sexta-feira das 0.00 as 12.00h, ou



pelos telefones (41) 3360- 1032 e (41) 9956-9926 ou e-mail: [dhmarinho@hotmail.com](mailto:dhmarinho@hotmail.com), para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos de seu filho(a) como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A participação de seu filho(a) neste estudo é voluntária e se você não quiser que ele(a) faça mais parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de atendimento e/ou tratamento se seu filho(a), que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas pela Dra Carmem Maria Sales Bonfim, orientadora do estudo e médica do serviço. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **identidade de seu filho(a) seja preservada e seja mantida a confidencialidade.**

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela participação de seu filho(a) no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome de seu filho(a), e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável

legal \_\_\_\_\_

e

compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei que meu filho(a) participasse. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu filho(a) a qualquer momento sem justificar minha decisão. Eu fui informado que meu filho(a) será atendido sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente que meu filho(a) participe deste estudo.

---

(Nome e Assinatura do responsável legal do participante)

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

---

(Nome e Assinatura do Pesquisador- Daniela Hespanha Marinho)

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## APÊNDICE 4- TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto:** “Análise das complicações tardias após Transplante de Célula Tronco Hematopoética em pacientes pediátricos com Leucemia Aguda”

**Investigador:** Dra Daniela Hespanha Marinho

**Local da Pesquisa:** Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC- UFPR

**Endereço:** Rua General Carneiro, 181. Anexo B, 4 ° andar. Curitiba – PR.

### O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

**Informação ao Participante:** o que é uma pesquisa?

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de conhecer as complicações após 2 anos de transplante em pacientes com leucemia aguda e qualidade de vida e assim tentar melhorar o tratamento e a qualidade de vida destes pacientes.

Para que fazer a pesquisa? Como será feita? Quais os benefícios esperados com a pesquisa?

Informar sobre o sigilo na utilização de imagens/vídeos (uso de tarjas no rosto), compromisso do pesquisador para o descarte de imagens após sua utilização. Preservar a identidade em caso de pesquisas de ordem discriminatória, sexual, que possam gerar transtornos futuros perante o grupo.

Que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa

Caso você aceite participar, será necessário apenas responder o questionário e coletar exames e passar por consulta de rotina no Serviço de Transplante de Medula Óssea – HC – UFPR.

A sua participação é voluntária. Caso você  
nenhum prejuízo no seu atendimento e/ou tratamento.

### Contato para dúvidas

Se você ou os responsáveis por você tiver(em) dúvidas com relação ao estudo, direitos do participante, ou no caso de riscos relacionados ao estudo, você deve contatar o(a) Investigadora do estudo, Dra Daniela Hespanha Marinho, pelo telefone fixo (41) 3360-1032 e celular (41) 9956-9926. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um participante da pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone: 3360-1041. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou  
responsável legal \_\_\_\_\_

**DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:**

Eu li e discuti com a investigadora responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

---

NOME DO ADOLESCENTE

ASSINATURA

DATA

---

NOME DA INVESTIGADORA

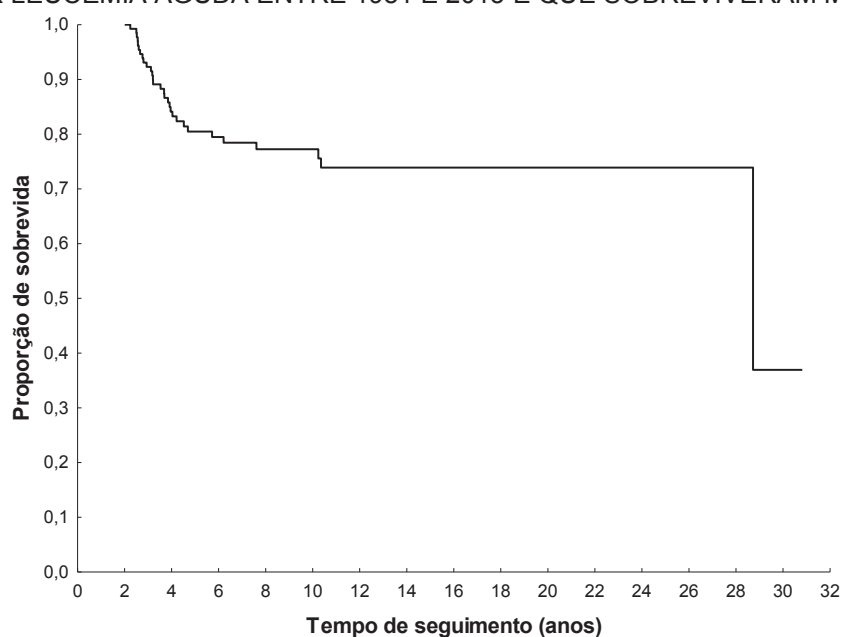
ASSINATURA

DATA

## APÊNDICE 5- SOBREVIDA GLOBAL DE TODOS OS PACIENTES MENORES DE 18 ANOS SUBMETIDOS AO TCTH POR LEUCEMIA AGUDA ENTRE DEZEMBRO DE 1981 E DEZEMBRO DE 2015 QUE SOBREVIVERAM MAIS DE 2 ANOS

Dos 134 pacientes menores de 18 anos transplantados entre dezembro de 1981 e dezembro de 2015 e que sobreviveram mais de dois anos do transplante, a sobrevida global foi de 80,5% aos 5 anos, 77,2% aos 10 anos e 15 anos, conforme ilustrado no Gráfico abaixo.

SOBREVIDA GLOBAL NOS 134 PACIENTES MENORES DE 18 ANOS SUBMETIDOS AO TCTH POR LEUCEMIA AGUDA ENTRE 1981 E 2015 E QUE SOBREVIVERAM MAIS DE 2 ANOS



FONTE: O autor (2019).

NOTA: TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.

Teste Estatístico: Teste de Log-rank.

## APÊNDICE 6- FOLDERS DE INFORMAÇÕES AOS PACIENTES E FAMILIARES



FONTE: Polliany Roberta Dorini Pelegrina e Matheus Dorini Pelegrina (2018).

## **APÊNDICE 7- LISTA DE POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE E EXAMES DE ROTINA**

### **LISTA DE POSSÍVEIS COMPLICAÇÕES APÓS 6 MESES DE TCTH**

1. Cardiovascular: cardiomiopatia, falência cardíaca congestiva, arritmias, doença arterial coronariana, anormalidade valvular, doença cérebro vascular e doença arterial periférica
2. Endócrina: hipotireoidismo, hipoadrenalismo, hipogonadismo, retardo do crescimento
3. Infertilidade
4. Fígado: hepatite B e C e sobrecarga de ferro
5. Sistema nervoso: leucoencefalopatia, déficits neuropsicológicos e cognitivos, neurotoxicidade ao inibidor de calcineurina, neuropatia periférica e infecções
6. Ocular: catarata, retinopatia microvascular e síndrome sicca
7. Oral: síndrome sicca, cáries, doença periodontal e câncer oral
8. Auditiva: perda acuidade auditiva
9. Psicológica e sexual: depressão, ansiedade, fadiga e disfunção sexual
10. Renal e genitourinário: doença renal crônica, disfunção de bexiga e ITU
11. Respiratório: síndrome da pneumonia idiopática, síndrome da bronquiólite obliterante, pneumonia criptogênica em organização e infecções
12. Esqueleto: osteopenia/ osteoporose e necrose avascular
13. Mucocutâneo: esclerose
14. Muscular e tecido conjuntivo: miopatia, fasceíte/escleroderma e polimiosite
15. Cânceres secundários: tumores sólidos, malignidades hematológicas e desordem linfoproliferativa pós-transplante
16. DECH
17. Nutrição

## AVALIAÇÃO E EXAMES A SEREM PEDIDOS NOS 6 MESES E 12 MESES APÓS O TCTH E APÓS ANUALMENTE

Avaliar em todas as consultas:

1. Peso, estatura, IMC e pressão arterial
2. Velocidade de crescimento
3. Estágio de Tanner
4. Avaliar início da puberdade, puberdade e menopausa precoce

Exames:

1. Ecocardiografia, glicose de jejum, insulina e perfil lipídico
  2. Função tireoidiana (TSH e T4 livre), FSH, LH, estradiol (meninas) e testosterona (meninos). Palpação anual da tireoide; se nódulos pedir ultrassom
  3. Espermograma
  4. Teste função hepática (TGO, TGP e bilirrubina) e ferritina. Se necessário, pedir exame de imagem para sobrecarga de ferro
  5. Testes neuropsicológicos. Se necessário exames de imagem
  6. Exame oftalmológico: acuidade visual e exame de fundo de olho
  7. Exame oral e dental
  8. Otoscopia. Audiometria com 1 ano de transplante e repetir se necessário
  9. Avaliação psicológica
  10. Creatinina sérica, proteína na urina e parcial de urina
  11. Teste de função pulmonar. Se necessário, exames de imagem
  12. DEXA (densitometria) com 1 ano de transplante e repetir se necessário
- Examinar a pele, articulações e músculos.



# ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO PEDsQL™ VERSÃO 4.0 BRASIL PARA CRIANÇAS DE 5 A 7 ANOS

Nº de identificação: \_\_\_\_\_  
Data: \_\_\_\_\_

## PedsQL™ Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Portuguese (Brazil)

RELATO DA CRIANÇA (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

*Eu vou te fazer algumas perguntas sobre coisas que podem ser difíceis para algumas crianças. Eu quero saber se cada uma dessas coisas pode ser difícil para você.*




Mostre à criança a página com as carinhas e conforme você for lendo as frases abaixo aponte a resposta correspondente.

*Se isso nunca é difícil, aponte a carinha sorridente.*

*Se isso algumas vezes é difícil, aponte a carinha do meio.*

*Se isso quase sempre é difícil, aponte a carinha zangada.*

*Eu vou ler as perguntas uma por uma. Quando eu acabar de ler uma pergunta, você vai apontar a resposta para me dizer se isso é difícil para você. Vamos treinar primeiro.*

	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
Para você é difícil estalar os dedos?			

Para determinar se a criança respondeu corretamente à pergunta ou não, peça-lhe que mostre como estala os dedos. Repita a pergunta se a criança mostrou uma resposta diferente da ação.

PedsQL 2

**Pense em como você tem se sentido durante as últimas semanas. Por favor, escute cada uma das frases com bastante atenção e me conte se cada uma destas coisas é difícil para você.**

Depois de ler o item mostre à criança a página com as carinhas. Se ela hesitar ou parecer não saber como responder, leia as opções de resposta enquanto aponta as carinhas.

<b>CAPACIDADE FÍSICA (é difícil...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Você acha difícil andar?	0	2	4
2. Você acha difícil correr?	0	2	4
3. Você acha difícil fazer exercícios físicos ou esportes?	0	2	4
4. Você acha difícil levantar coisas pesadas?	0	2	4
5. Você acha difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro?	0	2	4
6. Você acha difícil ajudar nas tarefas domésticas (como apanhar os seus brinquedos)?	0	2	4
7. Você sente dor? ( <i>Onde?</i> _____)	0	2	4
8. Você se sente cansado/a demais para brincar?	0	2	4

**Lembre-se, você vai me contar se isto tem sido difícil para você durante as últimas semanas.**

<b>ASPECTO EMOCIONAL (é difícil...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Você sente medo?	0	2	4
2. Você se sente triste?	0	2	4
3. Você sente raiva?	0	2	4
4. Você dorme mal?	0	2	4
5. Você se preocupa com que vai acontecer com você?	0	2	4

<b>ASPECTO SOCIAL (é difícil...)</b>	<b>Nunca</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Quase sempre</b>
1. Você acha difícil conviver com outras crianças?	0	2	4
2. As outras crianças dizem que não querem brincar com você?	0	2	4
3. As outras crianças implicam com você?	0	2	4
4. As outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer?	0	2	4
5. Você acha difícil acompanhar as brincadeiras com outras crianças?	0	2	4



PedsQL 3

ATIVIDADE ESCOLAR (é difícil...)	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
1. Você acha difícil prestar atenção na aula?	0	2	4
2. Você esquece as coisas?	0	2	4
3. Você acha difícil acompanhar a sua turma nas tarefas escolares?	0	2	4
4. Você falta à aula porque você não se sente bem?	0	2	4
5. Você falta à aula porque você tem que ir ao médico ou ao hospital?	0	2	4

## ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO PEDsQL™ VERSÃO 4.0 BRASIL PARA CRIANÇAS DE 8 A 12 ANOS

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Nº de identificação: _____ Data: _____</div>
<h1 style="margin: 0;">PedsQL™</h1> <h2 style="margin: 0;">Questionário pediátrico sobre qualidade de vida</h2> <p style="margin: 10px 0;">Versão 4.0 – Português (Brasil)</p> <h3 style="margin: 0;">RELATO DA CRIANÇA (8 a 12 anos)</h3>
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; background-color: #f0f0f0;"><p style="text-align: center; margin: 0;"><b>INSTRUÇÕES</b></p><p>A próxima página contém uma lista de coisas com as quais <b>você</b> pode ter dificuldade.</p><p>Por favor, conte-nos se <b>você tem tido dificuldade</b> com cada uma dessas coisas durante o <b>ÚLTIMO MÊS</b>, fazendo um "X" no número:</p><div style="margin-left: 40px;"><p>0 se você <b>nunca</b> tem dificuldade com isso</p><p>1 se você <b>quase nunca</b> tem dificuldade com isso</p><p>2 se você <b>algumas vezes</b> tem dificuldade com isso</p><p>3 se você <b> muitas vezes</b> tem dificuldade com isso</p><p>4 se você <b>quase sempre</b> tem dificuldade com isso</p></div><p style="margin-top: 20px;">Não existem respostas certas ou erradas. Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.</p></div>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><small>PedsQL 4.0 – (8-12) (PedsQL4-Module-C-bra.doc) JANUARY 2003</small></div><div><small>Copyright © 1998 JW Vami, Ph.D. Todos os direitos reservados. Não pode ser reproduzido sem autorização prévia.</small></div></div>



PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **difficuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES</b> ( <i>difficuldade para...</i> )	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu me sinto cansado/a	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS</b> ( <i>difficuldade para...</i> )	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS</b> ( <i>difficuldades para...</i> )	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não querem ser minhas amigas	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA</b> ( <i>difficuldades para...</i> )	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

## ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO PEDsQL™ VERSÃO 4.0 BRASIL PARA CRIANÇAS DE 13 A 18 ANOS

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Nº de identificação: _____</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 5px;">Data: _____</div>
<h1 style="margin: 0;">PedsQL™</h1> <h2 style="margin: 0;">Questionário pediátrico sobre qualidade de vida</h2> <p style="margin: 10px 0;">Versão 4.0 – Português (Brasil)</p> <h3 style="margin: 0;">RELATO DO/A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)</h3>
<b>INSTRUÇÕES</b> <p>A próxima página contém uma lista de coisas com as quais <b>você</b> pode ter dificuldade. Por favor, conte-nos se <b>você tem tido dificuldade</b> com cada uma dessas coisas durante o <b>ÚLTIMO MÊS</b>, fazendo um "X" no número:</p> <div style="margin-left: 40px;"><p>0 se você <b>nunca</b> tem dificuldade com isso</p><p>1 se você <b>quase nunca</b> tem dificuldade com isso</p><p>2 se você <b>algumas vezes</b> tem dificuldade com isso</p><p>3 se você <b> muitas vezes</b> tem dificuldade com isso</p><p>4 se você <b>quase sempre</b> tem dificuldade com isso</p></div> <p>Não existem respostas certas ou erradas. Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div><small>PedsQL 4.0 – (8-12) (PedsQL4-Module-A-braaq.doc) JANUARY 2003</small></div><div><small>Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. Todos os direitos reservados. Não pode ser reproduzido sem autorização prévia.</small></div></div>



PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **difficuldade** com cada uma das coisas abaixo?

<b>SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES</b> <i>(difficuldade para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

<b>SOBRE MEUS SENTIMENTOS</b> <i>(difficuldade para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

<b>COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS</b> <i>(difficuldades para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros / outras adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros / as outras adolescentes não querem ser meus amigos / minhas amigas	0	1	2	3	4
3. Os outros / as outras adolescentes implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros / outras adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os / as adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

<b>SOBRE A ESCOLA</b> <i>(difficuldades para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

## ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 VERSÃO 3.0 BRASIL

BRAZILIAN

**EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)**

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

**Durante a última semana:**

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte



BRAZILIAN

**Durante a última semana:**

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

## ANEXO 5 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULA TRONCO HEMATOPOIÉTICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA

**Pesquisador:** Daniela Hespanha Marinho

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 49209015.6.0000.0096

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.268.996

#### Apresentação do Projeto:

As leucemias agudas são a neoplasia maligna mais comum da infância, correspondendo a 25-30% dos casos de câncer em pacientes menores de 14 anos. O tratamento quimioterápico utilizado por longos períodos aumentou drasticamente a sobrevida das crianças e adolescentes com leucemia, porém, nos casos de doença agressiva ou de recaída, o transplante de células hematopoiéticas (TCTH) é a principal alternativa curativa para estes pacientes. As complicações tardias, particularmente em pacientes que receberam transplante na infância, têm se tornado uma grande preocupação, pois a sobrevida tem sido cada vez maior. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar as complicações tardias (após 2 anos) dos pacientes até 18 anos de idade que foram submetidos ao transplante de célula tronco hematopoiética por leucemia aguda no Serviço de Transplante de Medula Óssea do - HC- UFPR de dezembro de 1981 a dezembro de 2014.

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e prospectivo, que incluirá todos os pacientes com diagnóstico de leucemia aguda até 18 anos de idade, submetidos a um TCTH no STMO- HC- UFPR no período de dezembro de 1981 a dezembro de 2014 e que estejam vivos após dois anos de transplante. Este estudo será dividido em duas etapas:

- Um estudo descritivo e retrospectivo de todas as complicações encontradas nos pacientes que sobreviveram mais que dois anos pós TCTH e que vieram a falecer posteriormente por qualquer

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



## HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.268.996

causa ou que foram perdidos de seguimento após este período

- Um estudo prospectivo, com a avaliação dos pacientes que sobreviveram mais do que dois anos pós TCTH e que estejam vivos na data da coleta de dados.

Os resultados do estudo, que incluem as complicações tardias do TCTH em pacientes com leucemias agudas, impacto na sobrevida, recaída e óbito, serão divulgados para os participantes da pesquisa e para o STMO- HC-UFPR, onde o estudo será realizado.

### Objetivo da Pesquisa:

#### 1.1 Objetivo geral

Analisar as complicações tardias após dois anos de TCTH em pacientes com Leucemias Agudas e o seu impacto na sobrevida.

#### 1.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica e o seu impacto na sobrevida
- Mostrar a incidência de recaída e de outras neoplasias secundárias
- Relatar outras complicações tardias relacionadas ou não ao TCTH.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Serão analisados os prontuários e apenas os exames que serão feitos para a consulta de rotina, não havendo outros riscos ou desconfortos para o participante da pesquisa, sendo que a pesquisadora compromete-se em manter sigilo dos nomes e dados dos participantes. Com este estudo, esperasse entender mais e melhor as complicações tardias pós TCTH em pacientes com leucemias agudas e assim melhorar o tratamento e a qualidade de vida destes pacientes e, além disso, contribuir com toda a literatura.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

TRATA-SE DE ESTUDO A SER UTILIZADO COMO PROJETO DE PESQUISA PARA PÓS-GRADUAÇÃO - NÍVEL DOUTORADO, QUE TEM RELEVÂNCIA SOCIAL E IMPORTÂNCIA PARA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS TARDIOS DO TRANSPLANTE DE CÉLULA TRONCO HEMATOPOIÉTICA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Telefone: (41)3360-1041

Município: CURITIBA

Fax: (41)3360-1041

CEP: 80.060-900

E-mail: cep@hc.ufpr.br





## HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.268.996

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA ENCAMINHADOS CONFORME PRECONIZADO.

### Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

ESTUDO COM RELEVÂNCIA SOCIAL E DE IMPORTÂNCIA PARA AMPLIAR O CONHECIMENTO CIENTÍFICO E ACADÊMICO, APRESENTADO COM FORMA E CONTEÚDO ADEQUADOS, PODENDO SER APROVADO PELO COLEGIADO.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_580313.pdf	14/09/2015 09:17:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLetermoassentimento.docx	14/09/2015 09:16:17	Daniela Hespanha Marinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto detalhado.docx	14/09/2015 09:15:28	Daniela Hespanha Marinho	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.268.996

Orçamento	orcamento.docx	14/09/2015 09:13:50	Daniela Hespanha Marinho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodepesquisadores.pdf	14/09/2015 09:12:03	Daniela Hespanha Marinho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeinstituicao.pdf	14/09/2015 09:11:22	Daniela Hespanha Marinho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	14/09/2015 09:10:58	Daniela Hespanha Marinho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14/09/2015 09:09:37	Daniela Hespanha Marinho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 08 de Outubro de 2015

Assinado por:

Renato Tambara Filho  
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-900

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

## **PRODUÇÃO ACADÊMICA**

### **ARTIGO DE REVISÃO SUBMETIDO EM 24/09/19 À REVISTA DE ATENÇÃO À SAÚDE**

Daniela Hespanha Marinho,

Agradecemos a submissão do trabalho "RECOMENDAÇÕES PARA O ACOMPANHAMENTO AO LONGO PRAZO DE SOBREVIVENTES PEDIÁTRICOS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOÉTICAS POR LEUCEMIA AGUDA" para a revista Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde).

Título do artigo: RECOMENDAÇÕES PARA O ACOMPANHAMENTO AO LONGO PRAZO DE SOBREVIVENTES PEDIÁTRICOS DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOÉTICAS POR LEUCEMIA AGUDA

Palavras-chave: transplante de células-tronco hematopoéticas, complicações, criança, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda.

Autores: Daniela Hespanha Marinho, Margaret Cristina da Silva Boguszewski e Carmem Bonfim

## Resumo

**Introdução:** As complicações tardias, particularmente em pacientes que receberam transplante de células-tronco hematopoéticas na infância, são uma das maiores preocupações desde que a sobrevida aumentou nos últimos anos. **Objetivo:** auxiliar os pediatras no acompanhamento das crianças submetidas ao transplante de células-tronco hematopoéticas por leucemia aguda. **Método:** busca na literatura relevante nos bancos de dados PubMed, Lilacs, Medline, Scielo e consensos desde 2000 até o presente pelos descritores hematopoietic stem cell transplantation, late effects, child, acute leukemia. Foram selecionadas de forma crítica as publicações consideradas mais relevantes pelas autoras. **Resultados:** O tratamento das crianças com leucemia aguda com quimioterapia, irradiação ou transplante de células-tronco hematopoéticas pode resultar em várias sequelas que podem não serem evidentes por anos, sendo que estes efeitos tardios afetam a morbidade, mortalidade e qualidade de vida destes pacientes. Além disso, sabe-se que o número de complicações aumenta com a idade e o tempo pós-transplante. As complicações endócrinas estão entre as mais prevalentes, e incluem: déficit de crescimento, hipotireoidismo, desenvolvimento anormal da puberdade, infertilidade e diabetes. **Conclusão:** O pediatra deve ser capacitado para realizar o acompanhamento ao longo prazo das crianças submetidas ao transplante de células-tronco hematopoéticas e assim diagnosticar precocemente as complicações tardias e instituir o tratamento adequado.

## Abstract

**Introduction:** Late effects, particularly in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation in childhood, are one of the biggest concerns since survival has increased in recent years. **Objective:** The purpose of this review is to assist pediatricians in monitoring children who have undergone hematopoietic stem cell transplantation due to acute leukemia. **Method:** We searched the relevant literature in the PubMed, Lilacs, Medline, Scielo and consensus databases from 2000 to the present by the descriptors hematopoietic stem cell transplantation, late effects, child, acute leukemia. We critically selected the publications considered most relevant by the authors. **Results:** Treatment of children with acute leukemia with chemotherapy, irradiation or hematopoietic stem cell transplantation may result in several sequelae that may not be evident for years, and these late effects affect morbidity, mortality and quality of life. In addition, the number of complications is known to increase with age and time after transplantation. Endocrine complications are among the most prevalent, and include: growth deficit, hypothyroidism, abnormal puberty development, infertility, and diabetes. **Conclusion:** Pediatricians should be trained to long-term follow-up children who have undergone hematopoietic stem cell transplantation and thus early diagnose late complications and institute appropriate treatment.



## Introdução

A leucemia aguda é a neoplasia maligna mais comum da infância, correspondendo a 30-40% dos casos de câncer em pacientes menores de 15 anos.<sup>1</sup> Nos casos de doença agressiva ou de recaída, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a principal alternativa curativa para estes pacientes.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Nas últimas décadas, melhorias nas técnicas do TCTH e nos cuidados de suporte resultaram em uma redução da mortalidade relacionada ao transplante e em um aumento do número de sobreviventes ao longo prazo. Contudo, estes sobreviventes apresentam um risco maior de desenvolver uma grande variedade de complicações tardias relacionadas ao transplante.<sup>6,7,8</sup>

## Transplante de células-tronco hematopoéticas

O TCTH consiste na retirada de células-tronco hematopoéticas de um doador, preferencialmente HLA (*Human leukocyte antigen*) compatível, com o objetivo de enxertar estas células em um receptor para corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea, restaurando ou substituindo o tecido doente por um sadio.<sup>2</sup>

No Brasil, o primeiro transplante de medula óssea foi realizado em outubro de 1979 no Serviço de Transplante de Medula Óssea-Complexo Hospital de Clínicas-UFPR, mas infelizmente não houve tempo para documentar a pega, pois o paciente veio falecer poucos dias após o transplante, decorrente de hemorragia cerebral.<sup>4</sup> Em 04/07/1981, realizou-se o segundo transplante em Curitiba, para um paciente de 24 anos com anemia aplástica, tornando-se o primeiro transplante de medula óssea com sucesso no Brasil.<sup>4</sup> O primeiro transplante de leucemia aguda ocorreu em 20/12/1981 em um paciente de 15 anos com LLA que veio a falecer 18 dias após o transplante por infecção.

Há dois tipos de TCTH: autólogo e alogênico. No transplante autólogo as células utilizadas são do próprio paciente e no transplante alogênico são de doadores voluntários, aparentados ou não. Entre os tipos de células fonte utilizados encontramos: medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical.<sup>2,3,4</sup> (fluxograma 1). Para que a pega do enxerto ocorra com sucesso, estas células devem proliferar no receptor permanentemente sendo necessário que o sistema imunológico do receptor tolere as células do doador. O desenvolvimento da tolerância imunológica evita a rejeição do enxerto e o aparecimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) grave e fatal.<sup>2,3,4,5</sup>

Para garantir a eficiência do procedimento, são realizadas etapas importantes. Inicia-se pela seleção do paciente que irá receber o TCTH. Depois ocorre a escolha de um doador, preferencialmente um irmão compatível. Na ausência de doadores compatíveis no âmbito familiar parte-se para a busca de um doador alternativo (não aparentado ou aparentado com alguma incompatibilidade no HLA). A terceira etapa é a escolha de um regime adequado de condicionamento, composto por quimioterápicos e/ou imunossupressores. Esta escolha é baseada na doença de base do receptor e no *status* da doença e no tipo de doador a ser utilizado. O objetivo do regime de condicionamento é reduzir ou erradicar uma doença maligna

existente e induzir a imunossupressão no receptor para que este aceite o enxerto. A etapa seguinte é a escolha da medicação imunossupressora profilática para a DECH, também levando em consideração a doença do receptor, o tipo de doador e as células-tronco que serão utilizadas.<sup>2,3,4,5</sup>

O período do transplante é dividido nas seguintes fases:

1. Pré-pegas (< 30 dias): neutropenia, mucosite e dor
2. Precocidade (30-100 dias): complicações precoces e DECH aguda
3. Tardia (> 100 dias): complicações tardias e DECH crônica.<sup>2,5</sup>

Esta revisão tem como enfoque as complicações tardias.

### *Complicações tardias*

As complicações tardias podem demorar meses a anos para aparecer, sendo que a incidência cumulativa de condição crônica de saúde entre os sobreviventes do transplante é de aproximadamente 59% aos 10 anos de transplante.<sup>9</sup> Os fatores de risco relacionados ao transplante são: tratamento realizado antes do transplante, regime de condicionamento do transplante (como irradiação corporal total – ICT), e as complicações depois do TCTH, tal como DECH.<sup>7,8,10,11,12</sup>

Comparando crianças transplantadas com as que foram tratadas apenas com quimioterapia, as que receberam transplante apresentam aumento substancial de sérias condições crônicas de saúde podendo envolver mais de um órgão e afetando a qualidade de vida global.<sup>8,10,12</sup>

#### *1. Complicações endocrinológicas*

As complicações endocrinológicas estão entre as mais prevalentes em crianças que sobrevivem ao TCTH. Os fatores de risco dependem de uma variedade de fatores, incluindo, doença de base, terapia prévia ao transplante, idade ao transplante, regime de condicionamento utilizado (principalmente ICT), sexo do paciente e tratamento pós-transplante.<sup>6,7,8,12,13,14</sup>

##### *1.1 Hipotireoidismo*

A alteração da tireoide é comum no pós-transplante e afeta até 50% dos sobreviventes, podendo ocorrer: hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico ou compensado, hipertireoidismo (raro) e carcinoma secundário de tireoide.<sup>6,7,8,13,14</sup> O uso de ICT foi inicialmente implicado como causa primária da alteração da tireoide, mas estudos recentes também têm apresentado os regimes somente com quimioterápicos, particularmente o uso de bussulfano.<sup>4,13</sup> Além disso, meninas apresentam maior risco de doenças da tireoide que os meninos, e idade abaixo de 10 anos no TCTH também tem sido implicada como fator de risco adicional em alguns estudos.<sup>8,14,15</sup>

O tratamento com levotiroxina está indicado em todos os casos de hipotireoidismo franco (níveis elevados de TSH e níveis baixos de T4 livre).<sup>7,15</sup>

Testes de função tireoidiana (TSH e T4 livre) devem ser realizados anualmente e ultrassom da tireoide deve ser realizado conforme indicação clínica de todos os pacientes após o transplante.<sup>7,8,15,16,17</sup>

## 1.2 Déficit de crescimento

O déficit de crescimento depois do TCTH pode ser devido a vários fatores, incluindo tratamento pré-transplante, exposição à ICT, idade mais nova ao transplante, DECH crônica, uso de corticosteroides, estado nutricional ruim e deficiência do hormônio de crescimento (GH).<sup>7,8</sup>

A deficiência de GH pode ocorrer depois de única fração de ICT de 10 Gy (Gray) ou ICT fracionada de 12 Gy e é mais comum entre os pacientes expostos à irradiação craniana adicional no tratamento prévio da leucemia aguda (especialmente se  $\geq 18$  Gy).<sup>6,7,8,18,19</sup> Crianças mais novas (menores de 10 anos de idade ao transplante) apresentam risco maior para déficit de crescimento e significativa redução da altura final na idade adulta.<sup>7,8,13,18</sup>

As crianças submetidas ao TCTH devem ter sua velocidade de crescimento monitorada anualmente, e se não tiverem um crescimento adequado devem ser encaminhadas ao endocrinologista pediátrico para serem avaliados seus níveis hormonais. Em crianças com deficiência de GH, a suplementação com hormônio de crescimento é geralmente prescrita.<sup>7,8,17</sup>

## 1.3 Anormalidades do desenvolvimento puberal e infertilidade

A puberdade é o período de transição de indivíduos imaturos sexualmente para indivíduos maduros sexualmente. Este período é acompanhado de mudanças substanciais nas gônadas e atividade do GH, desenvolvimento dos caracteres secundários e aumento da velocidade de crescimento.<sup>16</sup> O desenvolvimento puberal normal é resultado da interação de vários fatores, como a produção do hormônio gonadotrofina liberado pelo hipotálamo, a produção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise e a produção dos hormônios sexuais pelas gônadas e o seu efeito no órgão alvo.<sup>6,20</sup>

A disfunção gonadal é altamente prevalente em pacientes que receberam TCTH, com taxas de 92% para homens e 99% para mulheres. O grau de disfunção depende da idade no transplante, sexo (pior na mulher), terapia pré-transplante e regime de condicionamento (associada com ICT e o uso de bussulfano).<sup>7,20</sup>

Em meninos, as células de Sertoli (epitélio germinativo testicular) onde a espermatogênese ocorre são mais vulneráveis a irradiação e quimioterapia que as células de Leydig, que é responsável pela secreção de testosterona. Portanto, os níveis de testosterona são geralmente normais mesmo quando a espermatogênese está reduzida ou ausente. Desta maneira, alguns pacientes podem apresentar níveis elevados de FSH e LH caracterizando um hipogonadismo hipergonadotrófico mesmo com níveis normais de testosterona. Por isso, podem apresentar azoospermia ou oligospermia com níveis adequados de testosterona.<sup>6,20</sup>

O ovário é particularmente sensível aos efeitos adversos do tratamento de câncer devido ao número finito de células germinativas presentes desde o período pós-natal. O tempo de vida reprodutiva é determinado pelos folículos, e o tratamento do câncer causa uma depleção acelerada dos folículos e início precoce da

menopausa (antes dos 40 anos).<sup>13</sup> A falência ovariana depois do TCTH tem sido observada em 65-84% dos receptores pediátricos. A exposição à ICT, bussulfano e ciclofosfamida (em altas doses, como nos regimes mieloablativos) está associada com a falência gonadal, enquanto que idade mais nova (pré-púbere) ao transplante está associada à preservação da função menstrual.<sup>6,7,13</sup>

A avaliação gonadal de meninos e meninas pré-púberes deve iniciar em 6 a 12 meses depois do transplante através de avaliação clínica (Escore de Desenvolvimento de Tanner) e endocrinológica (FSH, LH, estradiol ou testosterona), com um calendário de seguimento determinado em consulta com endocrinologista. A avaliação de meninas e meninos pós-púberes que foram submetidos ao transplante deve ser realizada anualmente com a avaliação do desenvolvimento da puberdade, da função sexual e reprodutiva, sendo que na presença de qualquer alteração, estes devem ser encaminhados ao especialista (endocrinologista, ginecologista ou urologista).<sup>7,8,17</sup>

Infertilidade é frequentemente relatada nos pacientes que receberam TCTH, principalmente mulheres. A incidência de gravidez é baixa para pacientes transplantados devido ao tratamento pré-transplante e este risco aumenta com a quimioterapia mieloablativa com ou sem uso de ICT que é realizada como preparação para o TCTH.<sup>21,22</sup> Atualmente existem métodos para se preservar a fertilidade tanto em meninas e meninos.<sup>23</sup>

#### 1.4 *Alteração do metabolismo da glicose*

A alteração do metabolismo da glicose pode persistir além da fase inicial do transplante ou emergir durante o seguimento, como diabetes mellitus tipo 2, estado pré-diabético ou síndrome metabólica. A ICT é o fator de risco mais importante, além disso, encontramos a DECH aguda grau 2 a 4, dose cumulativa de prednisona, hábitos dietéticos desfavoráveis, baixa atividade física e história familiar de diabetes mellitus tipo 2.<sup>8,16,24,25,26</sup>

Os pacientes pós-transplante devem coletar glicemia de jejum ou hemoglobina A1C a cada 2 anos.<sup>8,27</sup>

## 2. *Complicações cardiovasculares*

Em comparação às outras complicações, as complicações cardíacas e cardiovasculares clinicamente evidentes depois do TCTH são raras. Os eventos cardíacos responsáveis pela mortalidade tardia dos receptores do TCTH correspondem a 3%. Contudo, as complicações cardiovasculares ainda são subestimadas.<sup>7,26,28</sup>

Os eventos cardíacos podem aparecer anos ou mesmo décadas depois do TCTH, e pode se manifestar como anormalidades subclínicas ou presentes como falência cardíaca congestiva ou angina. As complicações cardíacas incluem qualquer disfunção cardíaca, doença valvular do coração e arritmias cardíacas.<sup>7,14,26</sup>

O risco de doença cardiovascular (doença cerebrovascular, doença isquêmica do coração e doença arterial periférica) é multifatorial, incluindo o pré-transplante (quimioterapia com antraciclina e radiação torácica), condicionamento no

transplante, DECH e os fatores de riscos cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica, diabetes e composição corpórea anormal).<sup>7,14,17,26,28,29</sup>

A hipertensão tem uma incidência maior nos sobreviventes do TCTH do que na população geral. Os fatores de risco para hipertensão entre os pacientes pós-transplantados incluem aumento da idade, presença de obesidade e outros fatores de risco cardiovasculares.<sup>25,29</sup>

A dislipidemia é um forte fator de risco para a doença coronariana e isquemia na população geral e também é reconhecida sua relevância nos sobreviventes pós-transplante. Os fatores clínicos associados são história familiar, obesidade, ICT em alta dose, DECH aguda ou crônica e doença hepática crônica.<sup>24,25,26</sup>

Para avaliar os riscos das complicações cardiovasculares em pacientes pediátricos submetidos ao TCTH devem ser mensurados peso, altura, índice massa corporal e pressão arterial em cada consulta ou pelo menos uma vez ao ano. Além disso, devem ser coletados exames de sangue para avaliação do perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos) e glicemia anualmente. Avaliações mais frequentes e, se necessário realização de eletrocardiograma e ecocardiograma, estão indicados para pacientes com alto risco de complicações cardíacas e para pacientes com anormalidades pré-transplante. Além disso, deve-se aconselhar e educar para um estilo de vida saudável (exercícios regulares, manutenção de peso adequado, não fumar e dieta saudável) todos os sobreviventes do TCTH.<sup>7,8,14,17,25,26</sup>

### 3. *Complicações pulmonares*

As complicações pulmonares estão associadas com significativa morbidade e mortalidade após o TCTH. A alteração obstrutiva está presente na bronquiolite obliterante dentro do contexto de DECH crônica, tipicamente depois do primeiro ano do transplante, sendo encontrada somente em 10% das crianças submetidas ao transplante, mas tem alta mortalidade e morbidade. A alteração restritiva e a alteração da capacidade de difusão ocorrem depois desse período e são mais comuns depois do transplante, sendo encontradas em 20-40% e 35-80% dos sobreviventes pediátricos, respectivamente. Os fatores de risco predisponentes são infecções, tratamento pré-transplante, regime de condicionamento com bussulfano e ICT e DECH.<sup>6,7,16</sup>

As complicações pulmonares tardias incluem síndrome da pneumonia idiopática, síndrome de bronquiolite obliterante e pneumonia em organização criptogênica.<sup>6,16,18</sup>

Os pacientes expostos a agentes como ICT e bussulfano e aqueles com história de DECH crônica devem ser avaliados anualmente para sinais e sintomas de disfunção pulmonar. Devem realizar o teste de função pulmonar um ano depois do transplante ou quando tiver idade apropriada (geralmente crianças conseguem realizar o teste ao redor dos 6 anos de idade). A reavaliação da função pulmonar dependerá da clínica e achados iniciais do exame. Deve-se aconselhar evitar o cigarro.<sup>7,8,17,27</sup>

### 4. *Complicações gastrointestinais*

As complicações tardias podem ser resultado de DECH crônica, hepatite crônica pelos vírus B e C, sobrecarga de ferro e doença veno-oclusiva. A etiologia da alteração hepática pode ser multifatorial, e uma cuidadosa anamnese, exame físico e revisar as medicações podem fornecer pistas. Além disso, o tempo do início e as anormalidades das provas de função hepática, história de hepatite pré-transplante, diagnóstico de DECH em outros locais, e número de transfusões sanguíneas pré e pós-transplante podem ser úteis na determinação da etiologia da doença hepática.<sup>7,8,30</sup>

Testes de função hepática (bilirrubinas, fosfatase alcalina e transaminases) e ferritina devem ser realizados a cada 3 a 6 meses no primeiro anos após o TCTH e depois pelo menos anualmente. Pacientes com aumento persistente de ferritina devem ser avaliados para sobrecarga de ferro e se necessário estudos de imagem ou biópsia de fígado. Pacientes com hepatite B ou C devem ter a carga viral monitorada por *Polymerase Chain Reaction* e consultar com especialista. Além disso, todos devem ser aconselhados a limitar a ingestão de álcool e imunizar contra a hepatite A e B.<sup>7,8,11,17</sup>

## 5. *Complicações renais e gênito-urinárias*

As alterações renais podem se apresentar depois do transplante como microangiopatia trombótica, síndrome nefrótica e doença renal crônica idiopática. Os fatores de risco para a doença renal crônica incluem idade mais velha ao transplante, DECH aguda e crônica, uso de ICT, medicações para prevenir ou tratar DECH (por exemplo, os inibidores de calcineurina) e certas medicações (aciclovir, anfotericina B e aminoglicosídeos). A doença renal crônica idiopática é a mais comum e a sua associação com ICT é controversa.<sup>7,8,15,29</sup>

Alterações genitais graves associadas à DECH podem ocorrer em aproximadamente 12% das mulheres com ou sem associação com DECH sistêmica. Nos homens é menos comum e pode resultar em fimose.<sup>7</sup>

A pressão arterial sistêmica deve ser averiguada em cada consulta, pelo menos anualmente, investigada e tratada adequadamente. A função renal (coleta de nitrogênio ureico no sangue, creatinina sérica e proteína na urina) deve ser avaliada aos 6 meses, 1 ano e após pelo menos anualmente para todos os pacientes. Aqueles com progressiva doença renal crônica devem ser encaminhados ao nefrologista.<sup>7,8,17,27</sup>

## 6. *Complicações oculares*

Existem três principais complicações oculares tardias depois do TCTH. Complicações do segmento ocular anterior são a síndrome do olho seco (geralmente associada à DECH crônica) e catarata. A retinopatia microvascular isquêmica é uma complicação do segmento posterior do olho que está tendo seu reconhecimento aumentado e parece estar relacionada à exposição a irradiação.<sup>6,7,30</sup>

A catarata é a complicação ocular mais comum depois do transplante e ocorre frequentemente depois de exposição a ICT; outros fatores de risco são idade mais velha e uso de corticosteroides. O tratamento da catarata é cirúrgico.<sup>7,27,30</sup>



Uma rotina oftalmológica de controle, incluindo avaliação da acuidade visual e exame de fundo de olho, é recomendada uma vez ao ano.<sup>7,8,11,27,30</sup>

## 7. *Complicações orais*

As complicações tardias envolvendo a cavidade oral são comuns depois do TCTH. Os fatores de risco mais importantes são a DECH crônica oral, o uso de irradiação e a idade do paciente no transplante.<sup>7,8</sup>

O desenvolvimento dentário normal pode estar alterado em 50-80% das crianças submetidas ao TCTH dependendo da terapia prévia e do regime de condicionamento. Idade menor (< 5 anos de idade) na época do transplante é um fator de risco importante para o aumento da taxa de anormalidades dentárias, incluindo sérias gengivites, alterações do desenvolvimento dos dentes, atraso da erupção, retenção dos dentes primários e aumento do índice de cáries. A redução prolongada da secreção das glândulas salivares (xerostomia) ocorre especialmente depois da ICT e tem sido sugerida como uma possível razão para as complicações dentais. Além disso, nas crianças que foram submetidas à ICT podem ocorrer distúrbios do crescimento facial e anormalidades na articulação mandibular.<sup>6,7,8,16,30</sup>

Os pacientes devem consultar com dentista uma vez por ano para receber instruções de higiene oral e dental e para avaliar a ocorrência de qualquer problema e receber tratamento. Os três elementos ao longo prazo que reduzem as complicações dentais são escovação dos dentes, aplicação de flúor e uso de antissépticos orais.<sup>7,8,11</sup>

## 8. *Complicações neurológicas*

As complicações neurológicas são na maioria das vezes secundárias a infecções, toxicidade relacionada a drogas e encefalopatia metabólica. Os efeitos na função neurocognitiva podem ser detectados anos depois do TCTH.<sup>7,14</sup>

A leucoencefalopatia pode ocorrer como sequela de quimioterapia intratecal e irradiação craniana. Pacientes que receberam ICT ou irradiação craniana apresentam risco aumentado de tumores cerebrais secundários com o passar dos anos.<sup>7</sup>

As complicações neurocognitivas incluem déficits na função executiva, sustentação da atenção, memória, déficits de aprendizado em matemática e leitura, diminuição do coeficiente de inteligência e alterações de comportamento. Os fatores de risco são os tratamentos direcionados para o SNC para as leucemias, incluindo ICT ou irradiação craniana, altas doses de citarabina e metotrexato endovenosas, ou qualquer dose de metotrexato intratecal, principalmente em crianças menores. Além disso, outros fatores de risco são medicamentos imunossupressores para tratamento da DECH (ciclosporina e tacrolimo), infecções por citomegalovírus ou vírus Epstein-Barr e herpes vírus humano tipo 6, crianças menores, sexo feminino e uso de corticosteroides.<sup>6,8,19,31</sup>

Todos os pacientes devem ser avaliados clinicamente para sinais e sintomas de alteração neurológica com um ano de transplante e após pelo menos anualmente. Avaliação do desenvolvimento cognitivo também deve ser realizada

anualmente. Pacientes com déficits neurocognitivos devem ser encaminhados para escolas apropriadas e centros médicos para acompanhamento.<sup>7,8</sup>

## 9. *Complicações ósseas*

O alcance de suficiente pico de massa mineral óssea na adolescência e na idade adulta jovem é um importante determinante da saúde óssea ao longo prazo. Portanto, os sobreviventes do TCTH quando crianças apresentam risco aumentado para redução da densidade mineral óssea (DMO) e necrose avascular. Estudos revelam que quase metade das crianças submetidas ao TCTH apresenta redução da DMO (osteopenia ou osteoporose). Ambas estão associadas com significativa morbidade.<sup>6,7,8,12,16</sup>

Os fatores de risco para diminuição da DMO são idade mais nova no transplante, terapia para DECH, baixo peso, uso de corticosteroides prolongado e inibidores da calcineurina, ICT, endocrinopatias não tratadas (deficiência de GH e hipogonadismo), sexo feminino e inatividade física prolongada.<sup>7,8,14,15,16</sup>

A necrose avascular é definida como necrose óssea isquêmica não traumática e ocorre em 4-19% dos pacientes pós-transplante. Os fatores de risco para necrose avascular são idade mais velha ( $\geq 5$  anos) no transplante, sexo feminino, regime de condicionamento mieloablativo, ICT, DECH, uso de corticosteroides ou inibidores de calcineurina e doses cumulativas de corticosteroides. As articulações do quadril e joelhos são as mais comumente afetadas.<sup>7,8,15,30,32</sup>

Todos os pacientes devem ser submetidos à avaliação da densidade mineral óssea através da absorciometria por raio X com dupla energia ou da densitometria de fótons duplos um ano depois do transplante sendo repetido o exame somente quando indicado. Todos os pacientes devem ser aconselhados a praticar exercícios físicos e fazer suplementação de vitamina D e cálcio. Imagem por ressonância magnética deve ser considerada para áreas suspeitas de necrose avascular após consulta com ortopedista.<sup>7,8,15,17,27</sup>

## 10. *DECH crônica*

A DECH crônica permanece uma das principais complicações depois do TCTH e é a maior causa de mortalidade não associada à recaída em pacientes que sobrevivem mais de dois anos, além de afetar a qualidade de vida. Na maioria das vezes é diagnosticada dentro do primeiro ano após o transplante, porém 5-10% dos pacientes afetados não desenvolvem sinais e sintomas até então. Atualmente, entre 30% e 70% dos pacientes desenvolvem DECH crônica dependendo das características do doador e do transplante. Por outro lado, a DECH crônica também tem um efeito do enxerto contra a leucemia que diminui a chance de recaída da doença.<sup>14,33,34,35</sup>

Os fatores de risco incluem: DECH aguda, idade mais velha do receptor, incompatibilidade de sexo (doadora feminina e receptor masculino), disparidade do HLA, fonte do doador de célula-tronco hematopoética e uso de ICT no condicionamento.<sup>16,36,37</sup>

Embora o diagnóstico da DECH crônica seja frequentemente clínico, o exame patológico comprova ou ajuda a confirmar o diagnóstico.<sup>14,35,38</sup> Geralmente a DECH



crônica envolve vários órgãos ou locais, embora as manifestações algumas vezes sejam restritas a um único órgão ou local. Os órgãos e locais mais comumente envolvidos são pele, boca e fígado, e com menos frequência os olhos, pulmões, trato gastrointestinal, articulações/fáscia e trato genital.<sup>14,35,38</sup>

Em um esforço para padronizar a doença, em 2005 e 2014 o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (*National Institute of Health- NIH*) fez recomendações para o critério diagnóstico, escore de severidade (leve, moderada, grave) e avaliação da resposta a ser usada em ensaios clínicos.<sup>14,33,35</sup>

Apesar dos avanços na compreensão da patofisiologia da DECH crônica houve relativamente poucos avanços no manejo clínico desta doença, sendo que os corticosteroides permanecem como primeira linha no tratamento.<sup>6,35,38</sup>

### 11. Neoplasias malignas secundárias

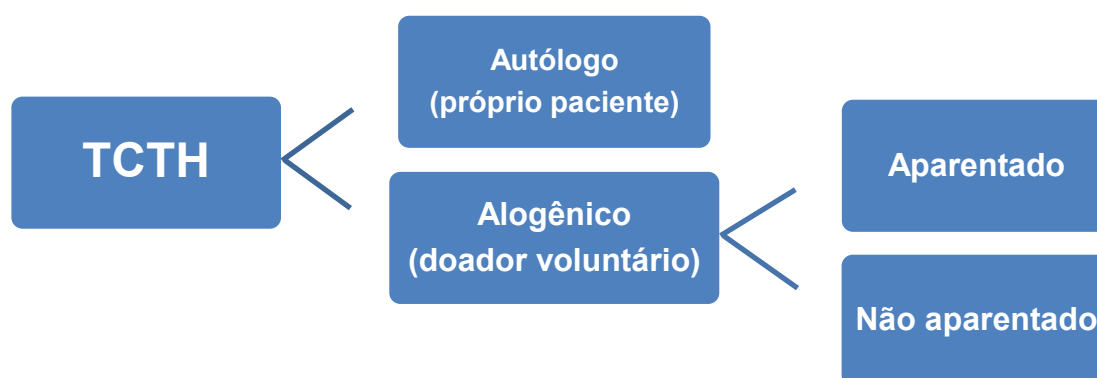
Os pacientes que recebem transplante alogênico apresentam um risco de 2.1 vezes maior de desenvolver tumores sólidos comparado com a população em geral. Além disso, sua incidência cumulativa aumenta com o tempo do transplante e sem um período de platô. Os tumores sólidos secundários representam uma importante causa de mortalidade não relacionada à recaída em pacientes que sobrevivem mais de 2-5 anos de transplante, correspondendo a 5-10% dos óbitos tardios. Os fatores de risco incluem terapia com irradiação/ ICT, regime mieloablativo com bussulfano e ciclofosfamida, idade mais nova, duração e intensidade de imunossupressão e DECH crônica. Os tipos de tumores sólidos mais relatados são melanoma, câncer cavidade oral e glândula salivar, cérebro, fígado, cérvix uterina, tireoide, mama, osso e tecido conjuntivo.<sup>6,8,12,15,27,39,40</sup>

Todos os pacientes devem ser alertados sobre o risco de tumores secundários, fazer avaliação clínica anualmente e receber recomendações para o rastreio de câncer. O rastreio deve seguir as recomendações para a população em geral, porém alguns exames devem ser realizados em idade menor (por exemplo, mama e cérvix uterina). Além disso, devem ser aconselhados para fatores que influenciam o risco futuro de câncer como: exposição solar, uso do cigarro, abuso de álcool e dieta pobre em fibras. Também é recomendada a vacinação contra o papilomavírus humano.<sup>6,8,27</sup>

### Conclusões

Com o aumento do número de pacientes transplantados e do número de sobreviventes, é de extrema relevância que os pediatras também acompanhem estes pacientes, pois estes muitas vezes enfrentam dificuldades em manter o acompanhamento de longo prazo no centro transplantador ou com o hematologista. É importante que o pediatra detecte precocemente as complicações tardias e realize o tratamento adequado para garantir uma boa qualidade de vida a estes pacientes.

Para auxiliar no acompanhamento destes pacientes existem sites ([www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)) e aplicativos (be the match - transplant guide) gratuitos que trazem orientações para o seguimento após o TCTH.



Fluxograma 1- Tipos de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH), de doadores e de fontes de células-tronco hematopoéticas.

#### Referências

1. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Indian J Pediatr. 2015;82(9):817-824.
2. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia: Fundamentos e Prática. 1ª ed. São Paulo:Atheneu; 2004.
3. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. 3<sup>rd</sup> ed. Boston: Blackwell Science; 2004.
4. Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. São Paulo:Atheneu; 2009.
5. Brown VI. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist [Internet]. Cham:Springer; Agosto 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-63146-2>.
6. Baker KS, Bresters D, Sande JE. The Burden of Cure: Long-term Side Effects Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children. Pediatr Clin N Am. 2010;57(1):323-342.
7. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2012;5(1):1-30.
8. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GMT, Huang JT, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. Biol Blood Marrow Transpl. 2016;22(5):782-795.
9. Bhatia S, Davies SM, Baker KS, Pulsipher MA, Hansen JA. NCI, NHLBI First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Etiology and Pathogenesis of Late Effects after HCT Performed in Childhood – Methodologic Challenges. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(10):1428-1435.

10. Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, et al. Long-Term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HCST versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood*. 2011;118(5):1413-1420.
11. Majhail NS, Rizzo D. Surviving the cure: long term follow-up of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(9):1145-1151.
12. Lawitschka A, Peters C. Long-term Effects of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(9):74. doi:10.1007/s11912-018-0719-5.
13. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng E, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTCT First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges – Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1725-1738.
14. Atilla E, Atilla PA, Toprak SK, Demirel T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Transplantation*. 2017;31(10):31:e13062. doi:10.1111/crt.13061.
15. Inamoto Y, Lee SJ. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2017;102(4):614-625.
16. Dahllöf G, Hingorani SR, Sanders JE. Late Effects following Hematopoietic Cell Transplantation for Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14 Suppl 1:S88-93.
17. Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: The Need for Pediatric-Specific Long-Term Follow-up Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(3):334-347.
18. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(2):223-227.
19. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:275-300.
20. Cohen A, Bekassy NA, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S43-S48.
21. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and Risk Factors for Elevated Infertility Concern in 10-Year Hematopoietic Cell Transplant Survivors and Case-Matched Controls. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3511-3517.

22. Loren AW, Chow E, Jacobson DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Late Effects Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):156-166.
23. Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K, von Wolff M, Lucchini G, Ifversen M, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplantation*. 2017;52(10):1406-1415.
24. Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(5):619-625.
25. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1493-1503.
26. Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, Chow EJ, Duncan CN, Jones LW, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):201-210.
27. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood*. 2017;130(11):1302-1314.
28. Battiwalla M, Tichelli A, Majhail NS. Long-Term Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Roadmap for Research and Care. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4):184-192.
29. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute- National Heart, Lung and Blood Institute/ Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on Late Effects After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Long-Term Organ Damage and Dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1573-84.
30. Faraci M, Békássy NA, De Fazio V, Tichelli A, Dini G, EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41 Suppl 2:S49-57.
31. Kelly DL, Buchbinder D, Duarte RF, Auletta JJ, Bhatt N, Byrne M, et al. Neurocognitive Dysfunction in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Complications and Quality of Life Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(2):228-241.

32. Li X, Brazauskas R, Wang Z, Al-Seraihy A, Baker KS, Cahn JY, et al. Avascular Necrosis of Bone after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(4):577-592.
33. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.
34. Cutler CS, Koreth J, Ritz J. Mechanism approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. *Blood*. 2017;129(1):22-29.
35. Lee SJ. Classification system for chronic graft-versus host disease. *Blood*. 2017;129(1): 30-37.
36. Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100(4):1192-1200.
37. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socié G, Wingard JR, Lee Sj, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-955.
38. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host-disease. *Blood*. 2014;124(3): 374-384.
39. Socié G, Baker KS, Bhatia S. Subsequent Malignant Neoplasms after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18 Suppl 1: S139-150.
40. Baker K, Leisenring W, Goodman P, Ermoian R, Flowers M, Shoch G, et al. Total body irradiation dose and risk of subsequent neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* [Preprint]. 2019 [cited 2019 Apr 16]. Available from: <https://www.bloodjournal.org> doi:10.1182/blood.2018874115.

## ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION NO DIA 16/10/19

Your submission entitled "Late Effects and Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Childhood Acute Leukemia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Single Center Report from Brazil." has been received by *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, the official journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT).

### LATE EFFECTS AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN LONG-TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. A SINGLE CENTER REPORT FROM BRAZIL.

Authors: Daniela H. Marinho; Lisandro L. Ribeiro; Samantha Nichele; Gisele Loth; Adriana Koliski; Rebeca T. G. Mousquer; Vaneuza A. M. Funke; Kristin Page; Anders Fasth; Ricardo Pasquini; Margaret C. S. Boguszewski; Carmem Bonfim

#### Abstract

With the number of long-term hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) survivors steadily increasing, attention can now also be focused on the late complications and quality of life. We therefore analyzed the outcome of 101 pediatric patients (< 18 years old at time of HSCT) transplanted for acute leukemia between 1981 and 2015 at Hospital de Clinicas, Federal University of Paraná, Brazil and who survived at least two years after HSCT. The median follow-up was 5.9 years (2.0-29.0); median age at follow-up was 17.5 years (2.98-39.0). The five-year cumulative incidence of relapse was 27.5% (95% confidence interval [CI], 18.6%-36.4%). Two-year cumulative incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) was 21.8% (95% CI, 13.7%-29.8%). Of the 101 patients, 72 patients (71.3%) presented with late effects. Those surviving longer after HSCT experienced more complications. Patients who received TBI-based regimen developed more late effects ( $P=0.013$ ), greater number of late effects ( $P=0.006$ ), and more endocrinological complications ( $P=0.024$ ). Endocrinological complications were the most common late sequelae found in this study. For childhood survivors, quality of life was not influenced by age (at HSCT or at last visit), time from HSCT, gender, donor or GVHD. For adult survivors, only age at last visit impacted financial domain measures, irrespective of gender, donor or GVHD. The current study confirms the high burden late complications after pediatric HSCT have on the survivors and underlines the importance of extended follow-up.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, late effects, quality of life, acute leukemia, children.

#### INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment for children and adolescents with high-risk, relapsed or refractory leukemias.<sup>1,2</sup> Advances in transplantation techniques and supportive care practices have resulted in a reduction of transplantation-related mortality (TRM) and a growing number of long-term HSCT survivors.<sup>1,3,4,5</sup> At the same time, contributions from pretransplantation treatment exposures to cytotoxic drugs and/or radiation, the



transplantation conditioning regimen and post-transplantation complications places, these patients at an increased risk of developing late effects.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> These long-term complications can cause substantial morbidity, impair health-related quality of life (HRQOL) and can contribute to late mortality.<sup>1,4,5,7</sup>

Chronic graft-versus-host disease (GVHD) remains one of the most severe complications after allogeneic HSCT and is the major cause of TRM. However, GVHD is also associated with a graft-versus-tumor effect that decreases the risk of relapse after HSCT.<sup>8,9</sup> Survivors of HSCT performed during childhood are at risk for organ dysfunction, including cardiovascular, pulmonary, endocrine, renal, gastrointestinal, dental, ocular, and neurocognitive, as well as at risk of developing secondary tumors.<sup>1,3,4,5,6</sup> The long-term physical and psychological consequences of the late effects for the patients make it necessary to follow the children lifelong, i.e. not only during childhood but also as adults.<sup>10,11</sup> In the USA and Western Europe, special late effects clinics have been established to address the burden of the late effects and their effect on HRQOL.<sup>10,11</sup> In Latin America, dedicated late effects clinics are not widely available and there are no published long-term follow-up studies of children transplanted for acute leukemia. In Curitiba, Brazil, we have been performing allogeneic HSCT for children with acute leukemia since 1981. Building upon that history, we now report late complications, relapse and HRQOL for the children who survived at least two years after HSCT.

## METHODS

In this mixed retrospective and cross-sectional study, we included all patients younger than 18 years (at time of transplant) who received allogeneic HSCT for acute leukemia at Complexo Hospital de Clinicas, Federal University of Parana, Curitiba, Brazil and subsequently survived at least two years after transplantation. Surviving patients were contacted to arrange follow-up visits between October 2015 and February 2018. Out of 134 eligible children transplanted between 1981 and 2015, 101 were included in the study. A total of 33 patients were excluded because they were lost to follow-up after 2 years of HSCT (N=15) or did not consent to participate (N=18). The study was approved by the local institutional review board and was performed according to the international ethics standards for human subjects per the Declaration of Helsinki. Written consent was obtained from patients or parents/legal guardians depending on age.

All time-related data were measured from the day of HSCT. Information regarding primary diagnosis, preparative regimens, stem-cell source (sibling or unrelated donor), graft type (bone marrow, umbilical cord blood or peripheral blood stem cells), risk of relapse at HSCT (standard or high-risk), prophylaxis and management of GVHD and complications were obtained from the medical records. A late effects questionnaire was administered to the patients or their parents before the clinical evaluation. This questionnaire covered the following general areas: endocrinopathies, cardiopulmonary dysfunction, gastrointestinal, renal, ocular and

oral sequelae, central nervous system compromise, musculoskeletal abnormalities and subsequent malignancies. For laboratory evaluation, analysis of endocrine function (TSH, free thyroxine, FSH, LH, estradiol and testosterone), complete lipid profile, fasting glucose, and liver/renal function were obtained.

Patients transplanted in first or second clinical remission were considered to be at standard-risk for relapse; all others were considered high-risk.<sup>12</sup> Relapse was defined as any evidence of malignancy irrespective of morphological or cytogenetic relapse after HSCT. The diagnosis and grades of chronic GVHD were determined based on consensus criteria.<sup>13,14</sup>

All patients underwent a physical examination, measurement of height (using a Harpenden-Holtain stadiometer), weight, and blood pressure, and determination of pubertal stage according to the criteria of Marshall and Tanner. Short stature was defined as height mean  $< -2$  SDS.<sup>15,16,17</sup> Hypertension and dyslipidemia in children and adults were defined according previous studies.<sup>16,17,18</sup> Metabolic syndrome was defined according to the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) revised in 2005.<sup>18,19</sup> Diabetes mellitus was defined as fasting blood glucose  $\geq 126$  mg/gL ( $>6.99$  mmol/L) or two random blood glucose measurements of  $\geq 200$  mg/gL ( $>11.1$  mmol/L).<sup>16,18</sup> Hypothyroidism and subclinical or compensated hypothyroidism were defined according to the literature.<sup>15,16,17</sup> Precocious puberty and delayed puberty were defined according Shalitin and colleagues and hypogonadism according to Bajwa and colleagues.<sup>16,17</sup> Dual energy X-ray absorptiometry was used to measured bone mineral density. Osteopenia was defined as a z-score between 1 and 2 SD below the mean, and osteoporosis as a z-score more than 2 SD below the mean.<sup>20</sup>

HRQOL was available for 71 out of the 101 patients (28 children and 43 adults). Thirty died before this study was initiated and had no HRQOL assessment performed. HRQOL in children and adolescents between 5 and 17 years of age using PEDsQL<sup>TM</sup> (Pediatric Quality of Life Inventory) 4.0 Generic Core Scales questionnaire were self-reported with the help of the first author (DHM) when necessary. This questionnaire is used to evaluated children with chronic conditions.<sup>21,22</sup> HRQOL in adult patients was assessed using the EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire) 3.0 questionnaire, an instrument in assessing self-perceived health status in adult survivors of cancer.<sup>23</sup> Both instruments are validated in Portuguese.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics for categorical variables were presented as frequencies and/or percentages. Median and range were used to summarize continuous variables. Relapse and chronic GVHD were estimated using Fine and Gray model and using death as a competing risk and multivariate analysis was performed using subdistribution hazard ratio and Wald test. Late complications were analyzed using



Fisher's exact test and chi-square test for categorical variables and Student t-test for continuous variables and multivariate analysis was performed using stepwise forward regression model and Wald test. Quality of life were analyzed using Pearson correlation test and The Mann-Whitney U test. A *P*-value <0.05 was considered statistical significance. Analyses were performed using IBM SPSS Statistics v.20.0 (Armonk, NY:IBM Corp) and Stata/SE v.14.1 (StataCorpLP,USA).

## RESULTS

### Patient and HSCT Characteristics

The median follow-up for patients in this study was 5.9 years (range, 2.0-29.0 years): 51 patients were followed for less than 5 years, 22 patients were followed for more than 5 years, and an additional 28 patients were followed for more than 10 years. Patient and transplantation characteristics are summarized in Table 1. The median ages at HSCT and follow-up (at last contact or death) were 10.8 years (range, 1.37-17.9 years) and 17.5 years (range, 2.98-39.0 years), respectively. The indication for HSCT was a diagnosis of either acute lymphoblastic leukemia (ALL; 64.4%) or acute myeloid leukemia (AML; 35.6%). Most of the patients (78.2%) were considered standard risk at the time of HSCT. Forty-seven percent received HSCT from a matched related donor. The remaining received unrelated donors including bone marrow (78.2%), umbilical cord blood (16.8%), and peripheral blood (5.0%). Seventy-four (73.3%) patients received TBI. The most common GVHD prophylaxis used was cyclosporine with methotrexate.

### Relapse and GVHD

Relapse occurred in 28 patients (27.7%) at a median of 2.03 years (range, 0.49-6.11 years) after transplantation. Disease relapse after 2 years (N=14) occurred in a median of 2.7 years after HSCT. The 2, 5 and 10-year estimates of cumulative incidence of relapse were 13.9% (95% CI, 7.1 to 20.6%), 27.5% (95% CI, 18.6% to 36.4%) and, 29.1% (95% CI, 19.9% to 38.3%) (Figure 1). In multivariate analysis, the risk of relapse was higher in patients with AML (HR, 2.33; 95% CI, 1.08 to 5.03; *P*= 0.032) and those who were transplanted in advanced disease (HR, 3.15; 95% CI, 1.40-7.09; *P*= 0.005).

The incidence of chronic GVHD was 21.8% (N=22) with a median time to onset of 118 days (range, 43-313 days). Mild chronic GVHD occurred in 13 patients (59.1%), moderate in 6 patients (27.3%), and severe in 3 patients (13.6%). Chronic GVHD involved the mouth in 20 patients (90.9%), skin (59.1%), liver in 8 patients (36.4%), eyes in 6 patients (27.3%), and lungs in 5 patients (22.7%). The 2-year probability of chronic GVHD was 21.8% (95% CI, 13.7% to 29.8%) (Figure 2). In univariate analysis, no variable influenced the risk of chronic GVHD.

### Late effects

Of the 101 patients in this analysis, 72 patients (71.3%) presented with late effects. Forty-four patients (61.1%) were found to have one late effect. Two late effects were identified in 17 patients (23.6%), and three or more in 11 patients (15.3%). Patients with a longer follow-up had more complications (Table 2). Patients who received TBI-based regimen (N=74) developed more late effects ( $P= 0.013$ ), greater number of late effects ( $P= 0.006$ ), and more endocrinological complications ( $P= 0.024$ ).

Overall, endocrine abnormalities were the most common late sequelae experienced by patients in this study (Table 3). Thyroid function was available for 88 patients. Of whom, hypothyroidism was diagnosed in 21 patients at a median of 2.4 years (range, 0.2-17.7 years) after transplantation. Fourteen patients required treatment and 12 patients were still receiving medication at the time of last follow-up. In univariate analysis, no variable influenced the risk of developing hypothyroidism.

Gonadal function and pubertal development was assessed in 77 (30 females and 47 males) of 101 evaluable patients. Twenty-four patients were excluded: 9 were still prepubertal and 15 had no evaluation registered in the medical record before death. In females, secondary gonadal failure was diagnosed in 25 of 30 patients at a median of 14.8 years of age (range, 10.3-32.7 years) and a median of 1.6 years after transplantation. Eleven of 47 male patients had secondary gonadal failure at a median of 14.7 years of age (range, 11.5-30 years) and median of 5.7 years after transplantation. Females were more likely than males to have gonadal dysfunction (HR, 14.0; 95% CI, 4.77 to 40.9;  $P < 0.001$ ). In females, secondary hypogonadism was more common in patients transplanted when they were  $>10$  years of age ( $P= 0.011$ ). Males who developed GVHD were more likely to experience hypogonadism ( $P= 0.001$ ). Hypogonadism was not associated with any other variable examined, even TBI. Sperm evaluations were not routinely performed. Seven males and 23 females received hormone replacement therapy. One female and two males had children after transplantation and only one of the male patients received TBI as part of the conditioning regimen.

As of the last endocrine evaluation, 34 patients met criteria for short stature. In multivariable analysis, older age at HSCT ( $\geq 10$  years old) was associated with lower risk of short stature (HR, 0.81; 95% CI, 0.70 to 0.93;  $P= 0.002$ ). Furthermore, TBI exposure (HR, 6.91; 95% CI, 1.39 to 34.4;  $P= 0.013$ ) and GVHD (HR, 2.87; 95% CI, 1.05 to 7.82;  $P= 0.037$ ) were identified as risk factors for short stature. Only two patients received growth hormone replacement therapy. One patient developed diabetes and required insulin at 13.6 years after transplantation; he had no GVHD and had not received corticosteroids.

Cardiovascular risk factors and/or complications were observed in 24 patients at a median of 9.4 years (range, 1.2-24.9 years) after transplantation. These included: dyslipidemia (N=12), metabolic syndrome (N=8), hypertension (N=5), aortic valvular dysfunction (N=1), myocardial infarction (N=1), and hyperuricemia (N=1). In multivariable analysis, older age after transplantation (HR, 1.2; 95% CI, 1.09-1.32;  $P$

<0.001) and female gender (HR, 2.98; 95% CI, 1.01-8.87;  $p=0.047$ ) were associated as risk factors for cardiovascular complications.

Beyond the endocrine and cardiovascular complications described above, patients rarely experienced other late effects (Table 4).

#### Health-related quality of life

HRQOL measures were available for 71 patients. Of these, 28 pediatric patients (range, 5.7-17.7 years old) completed the PEDsQL™ 4.0 Generic Core Scales questionnaire.

Most were male (N=20) and recipients of unrelated donor HSCT (N=19). Only 3 pediatric-aged patients had experienced chronic GVHD at any time after transplantation. The median PEDsQL™ HRQOL score was 91.3 (range, 58.7-98.9) and was not influenced by age at HSCT, age at follow-up, time from HSCT, gender, donor source or GVHD.

Forty-three adult patients (18.6-38.2 years old) completed the EORTC QLQ-C30 3.0 questionnaire. Twenty-six were male, 28 received related HSCT (with or without HLA disparity) and 9 had experienced chronic GVHD at any time after transplantation. The median global HRQOL score was 100 (range, 41.7-100). Gender, donor type and GVHD did not influence HRQOL scores. Patients who reported presence of nausea and vomiting were more likely to be age at HSCT ( $P=0.043$ ). Perception of financial life was negatively impacted by older age at time of follow-up ( $P=0.048$ ).

## DISCUSSION

As the number of survivors of HSCT increases, the cumulative burden of late effects has become increasingly clear. Survivors of HSCT at any age are at risk of developing late effects that can severely affect HRQOL and require life-long attention and follow-up.<sup>1,5,10,11</sup> Children are more vulnerable to developing these complications and the late effects may be different than the ones seen in adults. Understanding these effects could lead to improve HRQOL for long-term HSCT survivors and could inform strategies to diagnose and/or prevent these complications before long term sequelae are established.<sup>1,5</sup> Although our program has only recently developed a dedicated clinic for long-term HSCT survivors, we bring nearly forty years of transplant experience. In the first such report from Brazil or Latin America focused on survivorship, we present our experience providing comprehensive long-term/late effects care to children who underwent HSCT for acute leukemia.

Emphasizing the need for ongoing monitoring and care well after HSCT, we observed that a majority of our patients (72%) experienced late effects at their most recent follow-up (median of 6 years after HSCT) and that the number of complications increased over time. Our findings in Latin American patients are similar to what is reported in the European and U.S. literature for childhood leukemia HSCT survivors.<sup>2,5,10,24,25,26</sup> Contrary to other reports, we observed only 2 patients with

secondary malignancies and this may reflect the younger population and shorter follow-up in our study.<sup>2,26,27,28,29</sup> One patient (TBI-recipient) is alive and well after treatment for meningioma. The other died from a sarcoma despite receiving a chemotherapy HSCT regimen thereby highlighting the need for careful annual surveillance for all long-term survivors.

Our findings also reinforce the risks of TBI especially for younger patients. As previously described, patients who received TBI-based regimens in this study developed more late effects.<sup>24,25,26</sup> Gonadal dysfunction occurred in nearly half of our patients who reached pubertal age, short stature in one third and hypothyroidism in almost one quarter of our patients. TBI exposure, along with the child's age at that time, are both considered important individual risk factors for developing these endocrine complications.<sup>15,16,17,30,31</sup> Current European and U.S. pediatric oncology cooperative group guidelines recommend more frequent late effects monitoring in TBI recipients.<sup>32,33</sup> In our own practice this is not always accomplished and there is no local or national consensus to follow. Given the short and long-term risks associated with TBI, efforts are underway to decrease or eliminate TBI from preparative regimens. A recently published study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation provided evidence that this is realistic for patients with AML, but further research is needed for patients with ALL.<sup>34,35</sup>

Chronic GVHD is a well-known complication after transplant that has been shown in other studies to increase the risk of many long-term complications and negatively impact a patient's HRQOL.<sup>5,9,11,36,37</sup> Contrary to other studies, patients with chronic GVHD (at any time) did not have an increased risk of organ toxicities, decreased relapse risk, or HRQOL.<sup>5,9,38</sup> These results may be explained by the small number of patients who developed this complication in our study.

The risk of cardiovascular disease is multifactorial, can appear years and even decades after HSCT and is the leading non-cancer cause of early death in childhood cancer survivors.<sup>4,39,40,41</sup> In this study, we observed dyslipidemia in 12% of our patients, which is less than reported in other studies with similar follow-up.<sup>16,31,41</sup> Our study also demonstrated that older age at last evaluation as well as female gender were associated with a higher risk for cardiovascular complications. Interestingly, TBI was not associated with development of cardiovascular disease which has been shown to be a risk factor in other studies.<sup>16,17,40,42</sup> In addition to TBI exposure, these studies have demonstrated that female gender, younger age at HSCT and longer time after HSCT were risk factors for cardiovascular effects.<sup>16,17,40,42</sup> Cooperative group guidelines recommend monitoring function with intermittent echocardiograms considering the anthracycline and radiation exposure in addition to addressing modifiable risk factors.<sup>1,4,32</sup>

In literature, there are few studies that evaluate HRQOL after pediatric HSCT and no dedicated reports from Latin America. In this study, we used generic HRQOL questionnaires validated in Portuguese. Lack of pediatric HSCT specific

questionnaires and difficulties standardizing the results worldwide highlights the need for further tools. Unlike other publications, we could not identify any difference in the HRQOL according to donor type, patient gender or chronic GVHD, but importantly, the majority of our patients did not have active GVHD at the time of evaluation.<sup>11,36,43,44</sup> The only significant finding impacting HRQOL was noted in the adult group. Specifically, age at last visit had an influence on financial life, and this was also showed by Sundberg et al.<sup>45</sup> Overall, the majority of the patients reported a very good quality of life, despite reporting problems with returning to full-time work.

Similar to many other Latin American countries, Brazil has inherent challenges that may hinder the implementation of a successful long-term follow-up HSCT program. This may include systemic problems related to economics, infrastructure, political, social and personnel.<sup>46</sup> Additional barriers patients may individually experience, such as transitioning from childhood to adulthood care or extended travel to the transplant center with some patients located over 2000 km from the center, may further increase the barrier to adequate long-term follow-up after transplant. To address these barriers, it is important to develop channels of communication between the local physicians and the transplant center. An Australian study of childhood cancer survivors emphasized the willingness of primary care provider to partner with transplant physicians, but these relationships need to be strengthened to better support local late effects care.<sup>47</sup> We have also created educational resources for families. Improved communication between Latin American transplant centers would allow for better documentation and understanding of these long-term complications. We may share similar difficulties and may help each other to find better and more accessible solutions.<sup>46,48</sup> Latin American medical systems are resource-limited, thereby heightening the need for interventions to be cost-effective, easy and effective. This interaction is urgently needed as the number of transplant and long-term survivors increase in this geographical area.<sup>46</sup>

We acknowledge that this study had some limitations. It was a single center, combined retro- and prospective study. Our sample size may not be reflective of the entire population and the extent of missing values could result in over- or underestimation of late effects. Nearly 25% of eligible patients were lost to follow-up or refused to return to the transplant center, highlighting a need to improve patient retention after transplant. The study was also not powered to assess potential risk factors for less frequently occurring toxicities, and this research has a shorter follow-up period compared to some studies. A very important point is that these results do not assess the impact of pre-HSCT treatment exposures and data from early years may not reflect current practice. These results should be considered in the context of important general changes in the care of pediatric HSCT patients over the 30 years evaluated.

In conclusion, the current study confirms the high burden of late complications after pediatric HSCT in a Latin American cohort and emphasizes the importance of extended follow-up, particularly after TBI-based conditioning. Results of very long-



term late effects and HRQOL in children with acute leukemia beyond 10 years after transplantation are scarce and, prior to this report, was unavailable for the Latin American experience. Prospective studies aimed at preventing late effects and improving HRQOL for long-term survivors, especially in countries with limited resources, are needed.

## REFERENCES

1. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2016;22(5):782-795.
2. Vrooman LM, Millard HR, Brazauskas R, et al. Survival and Late Effects after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy at Less than Three Years of Age. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(8):1327-1334.
3. Baker KS, Bresters D, Sande JE. The Burden of Cure: Long-term Side Effects Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Children. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57(1):323-342.
4. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):1-30.
5. Lawitschka A, Peters C. Long-term Effects of Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(9):74. doi:10.1007/s11912-018-0719-5.
6. Bhatia S. Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31(1):84-92.
7. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood.* 2017; 130(11):1302-1314.
8. Arai S, Arora M, Wang T, et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(2):266-274.
9. Kato M, Kurata M, Kanda J, et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(1):68-75.
10. Berbis J, Michel G, Chastagner P, et al. A French Cohort of Childhood Leukemia Survivors: Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Health Status and Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1065-1072.

11. Bevens M, El-Jawahri A, Tierney DK, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Patient-Centered Outcomes Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4):538-551.
12. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia*. 2010;24(12):2039-2047.
13. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-955.
14. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3): 389-401.
15. Ishiguro H, Yasuda Y, Hyodo H, et al. Growth and Endocrine Function in Long-term Adult Survivors of Childhood Stem Cell Transplant. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2009;18(1):1-14.
16. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):108-121.
17. Bajwa R, Skeens M, Garee A, et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplantation*. 2012;16(8):872-878.
18. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden J, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1493-1503.
19. Baker KS, Chow E, Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(5):619-625.
20. Perkins JL, Kunin-Batson AS, Youngren NM, et al. Long-Term Follow-Up of Children who Underwent Hematopoietic Cell Transplant (HCT) for AML or ALL at Less Than 3 Years of Age. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):958-963.
21. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL™ 4.0



Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5(43). doi:10.1186/1477-7525-5-43.

22. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MTRA, et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup> version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr*. 2008;84(4):308-315.

23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A and et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.

24. Ferry C, Gemayel G, Rocha V, et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):219-224.

25. Levy JMM, Tello T, Giller R, et al. Late Effects of Total Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children Under 3 Years of Age. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(4):700-704.

26. Bresters D, Lawitschka A, Cugno C, Pötschger U, Dalissier A, Michel G et al. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1482-1489.

27. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, Tichelli A, Dini G, on behalf of the EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(suppl.2):S49-S57.

28. Socié G, Baker KS, Bhatia S. Subsequent Malignant Neoplasms after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(suppl.1):S139-S150.

29. Morton LM, Saber W, Baker KS, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Subsequent Neoplasms Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2017;23(3):367-378.

30. Berger C, Le-Gallo B, Donaudieu J, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(10):991-995.

31. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(12):1109-1117.

32. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood , adolescent and young adult cancers, Version 5.0. Monrovia CA: Children's Oncology Group. Available at: <http://www.survivorshipguidelines.org>; 2018. Accessed July 1, 2019.
33. The European Society for Paediatric Oncology. The SIOPE Strategic Plan. A European Cancer Plan for Children and Adolescents. Xxxxx: SIOP Europe. Available at: [https://www.siope.eu/SIOPE\\_StrategicPlan2015/](https://www.siope.eu/SIOPE_StrategicPlan2015/); 2015. Accessed September 15, 2019.
34. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2017;23(3):467-474.
35. Kato K, Kato M, Hasegawa D, et al. Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(8):1352-1354.
36. Pidala J, Kurland B, Chai X, et al. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood*. 2011; 17(17):4651-4657.
37. Majhail, NS; Rizzo, D. Surviving the cure: long term follow-up on hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(9):1145-1151.
38. Jernberg AG, Remberger M, Ringdén O, Winiarski J. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(3):175-181.
39. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduction in late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(9):833-842.
40. Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, et al. National Institutes of Health Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):201-210.
41. Duncan CN, Brazauskas R, Huang J, et al. Late cardiovascular morbidity and mortality following pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(10):1278-1287.
42. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on Late Effects After Pediatric Hematopoietic

Cell Transplantation: Long-Term Organ Damage and Dysfunction. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2011;17(11):1573-1584.

43. Parsons SK, Phipps S, Sung L, Baker KS, Pulshipher MA, Ness KK. NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Health-Related Quality of Life, Functional, and Neurocognitive Outcomes. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2012;18(2):162-171.

44. Sinatora F, Traverso A, Zanato S, et al. Quality of life and Psychopathology in Adults Who Underwent Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood: A Qualitative and Quantitative Analysis. *Front Psychol.* 2017;(8):1316. doi:10.3389/fpsyg.2017.01316.

45. Sundberg KK, Wettwegren L, Frisk P, Arvidson J. Self-reported quality of life in long-term survivors of childhood lymphoblastic malignancy treated with hematopoietic stem cell transplantation versus conventional therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1382-1387.

46. Gale RP, Seber A, Bonfim C, Pasquini M. Haematopoietic Cell Transplants in Latin America. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(7):898-905.

47. Signorelli C, Wakefield CE, Fardell JE, et al. The Role of Primary Care Physicians in Childhood Cancer Survivorship Care: Multiperspective Interviews. *Oncologist.* 2019;24(5):710-719.

48. Eckrich M, Pasquini M. Hematopoietic cell transplantation In Latin America. *Hematology.* 2012;17(suppl.1):S189-S191.

Table 1 - Patient and Transplant Characteristics

Variable	Value (%)
No. of patients	101
Transplantation year	
1984-2005	39(38.6)
2006-2015	62(61.4)
Age at HSCT, yr	
Median (range)	10.8(1.4-17.9)
Male/female	65(64.4)/36(35.6)
Race	
Caucasian/White	87(86.1)
Black	10(9.9)
Asian	4(4.0)
Diagnosis	
Acute lymphoblastic leukemia	65(64.4)
Acute myeloid leukemia	36(35.6)
Disease status at HSCT	
Standard risk	79(78.2)
High risk	22(21.8)
Donor type	
Related	53(54.5)
Unrelated	48(54.5)
HLA compatibility	
Matched related donor	48(47.5)
Matched unrelated donor	33(32.7)
Mismatched related donor	5(5.0)
Mismatched unrelated donor	15(14.8)
Stem cell source	
Bone marrow	79(78.2)
Umbilical cord blood	17(16.8)
Peripheral blood	5(5.0)
CMV IgG serology	
Patient positive/ donor positive	50(49.5)
Patient positive/ donor negative	25(24.8)
Patient negative/ donor positive	8(7.9)
Patient negative/ donor negative	10(9.9)
Without sorology (patient and/or donor)	8(7.9)
Donor-recipient sex match	
Female-female or male-male	56(55.4)
Female donor - male recipient	24(23.8)
Male donor – female recipient	21(20.8)
Conditioning regimen	
Cyclophosphamide + TBI	45(44.6)
Cyclophosphamide + TBI + r-ATG	26(25.7)
Cyclophosphamide + Busulfan	20(19.8)
Others	10(9.9)
GVHD prophylaxis	
Cyclosporine + MTX	78(77.2)
Cyclosporine + corticosteroids	11(10.9)
Cyclosporine alone	6(5.9)
Cyclosporine + MTX + corticosteroids	6(5.9)

TBI: total body irradiation; r-ATG: rabbit antithymocyte globulin; MTX: methotrexate.

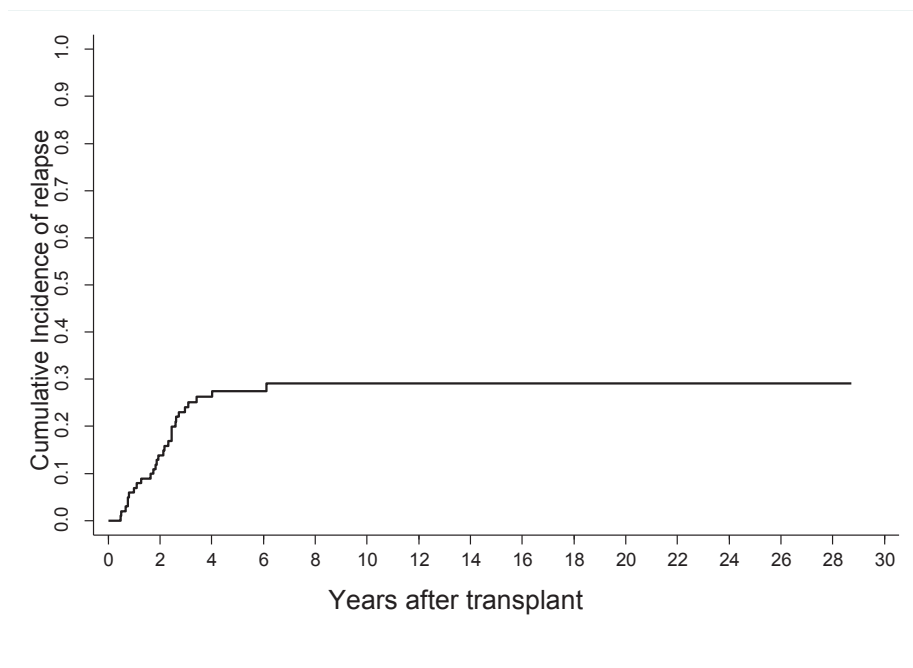


Figure 1. Cumulative incidence of relapse of patients who survived at least 2 years after HSCT were 13.9% at 2 years, 26.3% at 5 years, and 29.1% at 10 years.

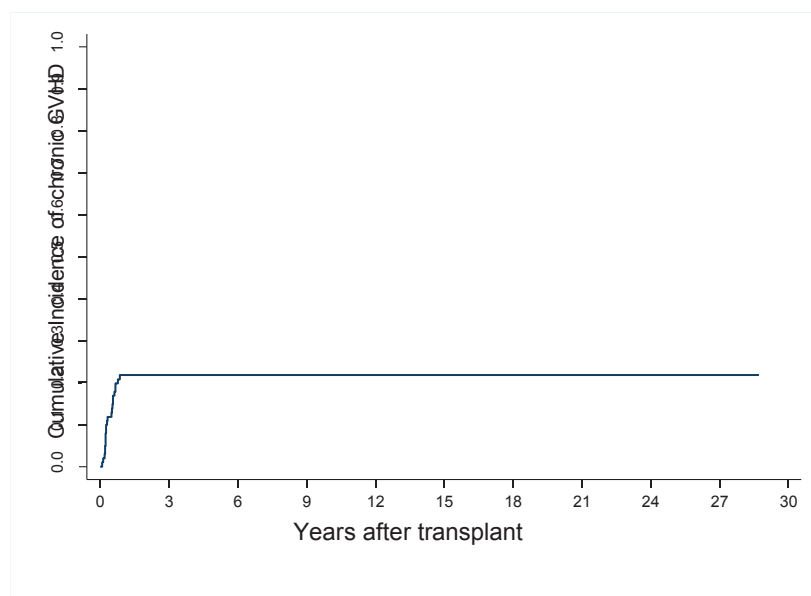


Figure 2. Cumulative incidence of chronic GVHD of patients who survived at least 2 years after HSCT were 21.8% at 2 years.

Table 2 - Time and Complications

Complications (number)	Follow-up (years)					
	n	Mean	Median	Min	Max	SD
0	29	5,5	4,0	2,0	14,3	3,4
1	44	6,8	5,1	2,1	19,6	4,5
2	17	11,5	10,4	2,9	22,3	6,7
3	11	13,4	11,1	2,7	28,7	9,2

Table 3 - Frequency of Late Effects (n= 101)

Variable	Value(%)
Endocrine	60(59.4)
Cardiovascular	24(23.8)
Respiratory	8(7.9)
Musculoskeletal	7(6.9)
Ocular	5(5.0)
Gastrointestinal/hepatic	4(4.0)
Nervous system	3(3.0)
Renal	2(2.0)
Secondary cancers	2(2.0)
Oral	1(1.0)
Auditory	1(1.0)

Table 4  
Frequency of Others Late Effects (n=101)

Variable	Value
Bronchiolitis obliterans syndrome	4
Cataracts	4
Bronchiolitis pos viral	3
Osteopenia	2
Osteoporosis	2
Leukoencephalopathy	2
Proteinuria	2
Chronic interstitial lung disease	1
Osteonecrosis	1
Chronic synovitis	1
Fibromyalgia	1
Glaucoma	1
Hepatitis B	1
Hepatitis C	1
Autoimmune hepatitis	1
Chronic hepatitis and esophageal varices	1
Attention deficit hyperactivity disorder	1
Meningioma and basal cell carcinoma	1
Granulocytic sarcoma	1
Hypodontia	1
Hearing loss	1